1903

Aus dem chirurgisch poliklinischen Institut der Universität Leipzig
Direktor Prof. Dr. Perthes.

Erfahrungen bei der Verwendung des Adrenalins zur Unterstützung der lokalen Anaesthesie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe.

Einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Johannes Thies,
approb. Arzt

Leipzig.
Druck von Bruno Georgi
1903

Aus dem chirurgisch poliklinischen Institut der Universität Leipzig.
Direktor Prof. Dr. Perthes.

Erfahrungen bei der Verwendung des Adrenalins zur Unterstützung der lokalen Anaesthesie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe.

Einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Johannes Thies,
approb. Arzt

Leipzig.
Druck von Bruno Georgi.
1903.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 1. Oktober 1903.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Boehm.

Meiner Mutter!

Unsere Kenntnisse von den Funktionen der Nebenniere sind noch wenig bestimmte, obwohl Anatomen und Physiologen das regste Interesse an der Erforschung dieser Drüse genommen haben.

1856 wies Brown-Sequard nach, dass ihre Exstirpation den Tod des Versuchstieres nach sich zieht. Bis in die neueste Zeit sind diese Versuche wiederholt, und man kann annehmen, dass die gleichzeitige totale Entfernung der glandulae supravenales zum Exitus führt.

Zweifelhafte Resultate gibt schon die einseitige Exstirpation, wo die andere kompensatorisch zugleich mit den normalen sonstigen Nebennieren eintreten kann. Entfernt man später auch noch die zweite, so soll das Leben erhalten werden können, wenn die rudimentär angelegten sonstigen Nebennieren hypertrophieren und in Funktion treten. Ihre Bedeutung für das Fruchtleben und die Blutbildung ist neuerdings nicht mehr angenommen, eine Bedeutung für das Geschlechtsleben wird ihnen, wie Aichel[1]) angibt, noch zugesprochen, weil man während der Brunftzeit Vergrösserung der Nebennieren wahrgenommen haben will.

Schäfer und Olivier[2]) vertraten die Theorie, dass die Nebennieren secernierende Drüsen seien und dass von ihnen eine innere Sekretion in das Blut stattfände. Ihre Sekrete wirken auf die Muskulatur des Herzens und der Arterien wie auch des ganzen Körpers direkt tonisierend.

---

[1]) Archiv f. Mikroskopische Anatomie Bd. LVI. Heft I. Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 86.

[2]) Journal of Physiology. Bd. 16 und 18.

Exstirpation bewirkt Schwäche des Herzens und der ganzen Muskulatur, der Tonus im Gefässsystem wird herabgesetzt. Demgegenüber vertreten Dubois, Charrin, Boruttau und Huismans die Ansicht, dass die Nebennieren Entgiftungsorgane sind, die die Fähigkeit haben, Stoffwechselprodukte, die durch die Zelltätigkeit entstehen, zu paralysieren. Die Theorien dieser Forscher weichen etwas von einander ab, aber wesentlich ist, dass sie alle die Veränderung der Ermüdungsstoffe und teilweise auch eine das Gefässsystem verengernde Wirkung betonen.

Mit dieser letzten Theorie lässt sich auch die Tatsache in Einklang bringen, dass beim Morbus Addisonii oft die Nebennieren Veränderungen aufweisen und man nimmt an, dass dies Krankheitsbild zustande komme, weil die erkrankten Nebennieren nicht mehr die Fähigkeit haben, Sekrete zur Entgiftung der Stoffwechselprodukte des Zelllebens abzuscheiden. Auf Grund dieses pathologischen Befundes und von der erwähnten Theorie ausgehend, hat man bei der Addison'schen Krankheit, später auch bei Rhachitis, Emphysem, Bronchitis, Darmblutungen und Kollapsen etc. zu therapeutischen Zwecken Nebennierenpräparate subkutan und per os gegeben, doch sind die Resultate der einzelnen Forscher noch so inkonstante und sich widersprechend, dass Kasten[1]) sie „als sehr wenig ermutigend" bezeichnen konnte. Auch die Erfolge an dem Breslauer St. Anna-Kinderhospital waren nach Kinner[2]) fast durchweg negativ.

Während die innere Medizin Versuche damit anstellte, aber die Forschung hier noch nicht zum Abschluss gekommen war, wurde das Extrakt der Nebennieren im Jahre 1898 auf Schleimhäute lokal appliciert und man fand neue wichtige Eigenschaften des Nebennierenextrakts, die bald gute Erfolge in der Chirurgie erringen liessen. Die Augenheilkunde, dann die Rhino-Laryngo-Otologie, die Urologie und dann die Chirurgie nahmen sich des Nebennierenextraktes an, und es ist jetzt zum wertvollen Hilfsmittel geworden.

Die Technik stellte bald die verschiedensten Extrakte aus der Nebennierensubstanz her, die dann eine mehr

[1]) Inaug. Diss. Rostock 1902.
[2]) Inaug. Diss. Breslau 1901.

oder minder glückliche Verwertung fanden. Es wird entweder das wässerige frisch bereitete Extrakt der Nebenniere verwendet oder daraus hergestellte haltbare Präparate. So wurde von andern das Epinephrin Abels und das Suprarenin Fürths ausprobiert. Doch diese Substanzen wurden mehr zurückgedrängt durch ein neues Präparat, das Adrenalinum hydrochloricum, das im Jahre 1901 von dem New-Yorker Chemiker Takamine dargestellt wurde. Dieses soll angeblich nur das wirksame Prinzip der Nebennieren enthalten, alle andern Extraktivstoffe, welche die Zersetzlichkeit des Präparates steigern und die physiologische Wirksamkeit abschwächen könnten, sind daraus entfernt.

Nachdem Fromaget bereits nachgewiesen, dass bei Augenoperationen die Cocainisierung bei Zusatz von Adrenalien leichter und schneller eintrete, auch Battier und de Nevrezé diese Kombinationen bei Zahnextraktionen benutzt hatten, hat Braun[1]) in seiner Arbeit „Ueber den Einfluss der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokal anästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanästhesie", die Eigenschaften des Adrenalins, die Cocainwirkung zu steigern, und dessen Brauchbarkeit für die Lokalanästhesie nachgewiesen und dadurch das Adrenalin in die Chirurgie eingeführt. Seit Anfang April dieses Jahres wurden infolge der von Braun gegebenen Anregungen mit dem Adrenalin in der hiesigen chirurgischen Universitäts-Poliklinik Versuche mit gutem Erfolg angestellt. Auf Veranlassung von Herrn Prof. Perthes werde ich in Folgendem die gemachten Erfahrungen mitteilen, vorher aber sei es mir gestattet, einige Bemerkungen und Beobachtungen über das toxikologische Verhalten des Adrenalin vorauszuschicken.

Das Adrenalinum hydrochloricum, das zum Gebrauch von der Firma Parker Davis & Cie. fertig gestellt ist und Verwendung findet, enthält:

Adrenalin. hydrochlor.	0,1
Natr. chlorat.	0,7
Chloreton	0,5
Aq. dest.	100,0

[1]) Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 69.

Dies Präparat ist in brauner Flasche aufbewahrt und lange haltbar. Man kann es, ohne der Lösung zu schaden, bis auf 110° erhitzen, sodass es sicher zu sterilisieren ist. Wie Kirchner[1]) angibt, stellt sich der betreffende Körper als sehr kleine, fast mikroskopische, gelblich weisse Kriställchen dar. Er ist in kaltem Wasser schwer löslich, leicht dagegen in heissem, oder mit Salzsäure versetztem Wasser.

Die Bestrebungen, das im Organsaft der Nebenniere enthaltene wirksame Prinzip zu isolieren, und rein darzustellen, haben zu eingehender Untersuchung des Nebennierensaftes wie auch der Gewebselemente geführt. Man hoffte zugleich Aufschlüsse über die physiologisch-chemischen Vorgänge dieses Organs zu erhalten. Es finden sich in der Nebenniere Eiweisskörper von verschiedener chemischer Zusammensetzung. Die uns hier interessierende Substanz gibt ganz bestimmte Reaktionen, die einen typischen Nachweis ermöglichen. Die Substanz reagiert alkalisch, an der Luft wird sie oxydiert und dadurch verändert und unbrauchbar. Wie überhaupt der Nebennierensaft, so gibt nach Angabe von Singer[2]) auch das Adrenalin mit Eisenchlorid eine Grünfärbung, die beim Stehen an der Luft, bei Zusatz von freien Hallogenen und Alkalien in Rosafärbung übergeht. Diese Rosafärbung verschwindet nach einigen Tagen, die Flüssigkeit nimmt einen mehr braunen Farbenton an. Lässt man stark verdünnte Lösungen dem Tageslicht ausgesetzt stehen, so entsteht nach einiger Zeit aus der rosagefärbten Lösung eine helle Flüssigkeit. Wie meine eigenen mit Herrn Dr. Stich angestellten Versuche ergaben, werden durch schwach reduzierend wirkende Substanzen, wie solche in der organischen Chemie benutzt werden, diese Reaktionen verhindert; man behält dann eine farblose Lösung. Die Grün- und Rosafärbung wird durch Zusatz dieser Substanzen wieder aufgehoben, so z. B. durch Hydroxylamin hydrochloricum. Nach Singer wird die Substanz durch Oxydationsmittel, wie durch Kalium hypermanganicum, durch ozonisierte Luft etc. verändert, beziehentlich zerstört, doch kann man dieses nicht als ganz typische Re-

[1]) Ophthalmol. Klinik 1902, No. 12.
[2]) Therapeut. Monatshefte 1902. Heft 1 und 2.

aktion ansehen, da viele organische Körper diese Reaktion geben. Ferner soll die wirksame Substanz auf Silbernitrat eine deutlich reduzierende Wirkung ausüben, aber nicht auf Fehlingsche Lösung. Die Eisenchloridreaktion sowie auch das Reduktionsvermögen seien auch dem Brenzkatechin eigen, doch weist Singer Identifizierungsversuche als unberechtigt zurück. Schon 3 Tropfen des Adrenalins geben mit einer 1%igen Eisenchloridlösung eine smaragdgrüne Färbung, die nach einigen Minuten in Rosa übergeht. Setzt man nun Uebermangansaures Kali hinzu, so bleibt erst nach Zusatz verhältnismässig grosser Mengen die Farbe des letzteren bestehen, weil das Uebermangansaure Kali anfangs verändert wird. Man könnte, um die Wertigkeit der einzelnen Nebennierenpräparate zu bestimmen, wenn anders die Eisenchloridreaktion, wie angegeben, typisch ist, dieses chemische Verhalten benutzen. Man müsste von jedem Nebennierenpräparat vielleicht 10 Tropfen mit einer Normal-Kalihypermanganat-Lösung zersetzen und zwar nach der Titriermethode. Tritt nun bei Zusatz von Eisenchlorid die typische Reaktion nicht mehr ein, so kann man annehmen, dass das Präparat zerstört ist. Die Kubikmillimeter der Normal Uebermangansauren Kalilösung, die zugesetzt sind bis zu dem Augenblick wo die Grünfärbung mit Eisenchlorid ausbleibt, könnten einen vergleichenden quantitativen Wert für die Stärke der einzelnen Nebennierenpräparate geben. Dabei müsste allerdings ausgeschlossen werden, dass die Präparate ausser dem wirksamen Prinzip noch viele Eiweisssubstanzen aus dem Gewebe der Nebennieren enthalten. Denn diese würden das Kalihypermanganat auch aufnehmen, obwohl sie ja wieder die Grünfärbung nicht geben.

Nach den Angaben Kraftans[1]) sollen Substanzen der Nebennierengeschwülste die Eigenschaft haben, durch Jodlösung gefärbte Stärke zu entfärben. Nach seiner Angabe sind die normalen Nebennieren unwirksam. Meine Versuche ergaben aber, dass das Adrenalin, also ein Produkt von normalen Nebennieren, auch die Fähigkeit hat, Jodstärke zu entfärben. Man färbt eine bestimmte Menge Weizenstärke durch Jodwasser blau und setzt dazu

[1]) Centralbl. für Chirurgie 1902. No. 15.

drei Tropfen des Adrenalins. Diese Lösung hält man nebst einer Kontrolllösuug und einer einfachen Stärkelösung bei einer Temperatur von 36 bis 40°. Ausserdem werden drei entsprechende Kontrollflüssigkeiten im Zimmer bei einer Temperatur von 15° erhalten. In dem Röhrchen zu welchem Adrenalin hinzugesetzt war, findet nach einigen Tagen eine vollkommene Entfärbung der Jodstärke statt und zwar bei höheren Temperaturen rascher wie in dem Röhrchen, das bei 15° erhalten wurde. In einigen Fällen scheinen die Stärkekörper kleiner als zu Anfang des Versuches. Die einfache Jodstärke hatte sich nicht verändert. Vielleicht handelt es sich um eine Wirkung von Körpern, die denen der Oxydasen gleichen. Der Verlauf der Reaktion könnte der katalytischen Uebertragung ähnlich sein.

Die Wirkung der Nebennierenextrakte wurde im Jahre 1894 zuerst von Olivier und Schäfer[1]) beschrieben: in Tierversuchen zeigten sie, dass schon eine geringe Dosis hinreicht, den Blutdruck merklich zu erhöhen. Sie führten diese Wirkung auf eine Erregung der arteriellen Muskulatur und Reizung der Vaguscentra zurück, wodurch zugleich eine Verstärkung und Verlangsamung der Herzaktion entstehe. Biedl[2]) und Velich[3]) konstatierten nur eine Blutdrucksteigerung. Da nach früheren Untersuchungen von Goltz, Le Gallois, Stricker u. a., die das Rückenmark exstirpiert hatten, ein rapides Sinken des Blutdruckes stattfindet, schalteten auch sie bei Säugetieren das Rückenmark aus, injizierten diesen Tieren dann Nebennierenextrakt und fanden, dass trotz der Exstirpation eine starke Blutdrucksteigerung auftritt. Da das Centralnervensystem zerstört war, und trotzdem Blutdrucksteigerung bei der Injektion eintrat, schlossen sie auf die periphere Wirksamkeit der Nebennierenextrakte, vielleicht mit direkter Einwirkung auf das Gefässsystem selbst oder auf die peripheren Vasokonstriktoren.

Injiziert man Adrenalin beim Menschen, so ist, wie mir die folgenden Versuche zeigten, auch eine Steigerung des Blutdruckes zu konstatieren, ohne dass sich die

---

[1]) Siehe frühere Angaben.
[2]) Wiener klin. Wochenschrift 1896.
[3]) Wiener med. Wochenschrift 1898, No. 26.
Wiener med. Blätter 1896, No. 15—21,
Wiener med. Blätter 1897, No. 45.

Herztätigkeit ändert. Im ersten Falle handelte es sich um einen kräftig gebauten, 24 Jahre alten Mann mit gesunden Kreislauforganen. Der Blutdruck wurde mit Hilfe des Sphygmomanometers von Riva Rocci an drei Tagen frühmorgens gemessen. Der Schlauch des Apparates wurde um den Oberarm gelegt, etwa in der Höhe des Herzens. In den anderen Oberarm wurde subkutan 2 ccm Adrenalin in Lösung von 1 : 2000 injiziert. Nach 6 Minuten stieg der Blutdruck um 40—45 Millimeter Quecksilber und hielt sich 5 Minuten auf dieser Höhe. Die Pulszahl war gleichmässig 80. Der zweite Versuch wurde an einem gesunden 16jährigen, jungen Mann, mit gesunden Kreislauforganen angestellt. Der Versuch wurde genau so ausgeführt wie in Fall 1. Injektion von 2 ccm Adrenalin 1 : 10000. 4 Minuten nach der Injektion steigt der Blutdruck um 15 20 Millimeter, hält sich 6 Minuten auf dieser Höhe und nach 8 Minuten war die Wirkung vorüber; der Puls war dauernd vor und nach der Injektion 88.

Im 3. Falle war es ein grosser, kräftiger, 28jähriger Mann mit gesunden Kreislauforganen. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei 1. Nach 6 Minuten Steigerung um 30—35 Millimeter, die Wirkung war nach 3 Minuten vorüber. Puls unverändert 82.

Wenn die Resultate teilweise auch nicht weit ausserhalb der Fehlergrenzen liegen, und nur in geringer Zahl diese Versuche angestellt wurden, so zeigte sich doch in diesen Fällen eine mehr oder weniger grosse Steigerung des Blutdruckes, ohne dass der Puls sich änderte.

Im Gegensatz zu Biedl und Velich fanden Cybalski[1]) und Szymonovicz[2]), dass bei Injektion von Nebennierenextrakten eine Pulsverlangsamung, eine Atmungsbeschleunigung und Blutdrucksteigerung eintritt. Die mit diesen Funktionen zusammenhängenden drei Zentrengruppen schalteten sie aus, indem sie das Rückenmark und auch den Vagus durchschnitten, dann trat die Blutdrucksteigerung erst später und nur bei grossen Mengen des Extraktes ein, die hervorgerufene Verlangsamung des Pulses wurde

[1]) Wiener med. Wochenschrift 1896. 6 u. 7.
[2]) Ebenda und Journ. of Physiol. XIV bis XVIII. 1894 und 1895.

durch die Durchschneidung des Nervi vagi beseitigt. Aus dieser Tatsache schlossen sie auf direkte centrale Wirkung der Extrakte. Cybalski glaubt, dass die Nebenniere ständig Stoffe sezerniere und so „das Blut mit jenem Mittel versehe, welches die Funktion dieser Zentren erhält. Alle zufälligen Einflüsse, wie der O- und CO_2-Gehalt, verändern blos den Grad der Anstrengung ihrer Tätigkeit". Oliver, Schäfer und Moore konstatierten auch nach Durchschneidung des Rückenmarks eine Blutdrucksteigerung, an Fröschen konnten sie nach totaler Zerstörung des Nervensystems noch Kontraktion der Gefässe am Mesenterium nachweisen, wenn dem durchfliessenden Blute Nebennierenextrakt beigemengt war.

Sowohl bei Zerstörung des Rückenmarks des Frosches wie beim narkotisierten Frosch konnte ich unter dem Mikroskop bei Injektion von einigen Kubikmillimetern Nebennierenextrakt eine Kontraktion der Arterien und Beschleunigung der Blutzirkulation wahrnehmen. Während vor der Injektion die Blutkörperchen in den Kapillaren gut zu verfolgen sind, gebt hinterher die Zirkulation mit einer so grossen Geschwindigkeit, dass kein deutliches Bild von den Blutkörperchen mehr vorhanden ist. Diese Beobachtung konnte wiederholt gemacht werden. Die Erklärung für die Beschleunigung des Blutstromes ist wahrscheinlich folgende: Verengern sich die Gefässe in einem bestimmten Bezirk, so muss, wenn in der Zeiteinheit dasselbe Quantum die Blutbahn passieren muss, die Zirkulation beschleunigt werden. Doch könnte man dem entgegenhalten, dass dann ein Teil des Blutes durch kollaterale Erweiterung eines anderen Gebietes von dem verengten Gefässbezirk abgehalten werden würde.

Dass eine Kontraktion des Gefässsystems in umschränkten Bezirken stattfindet, zeigt neben den klinischen Befunden auch ein Versuch von Lehmann[1]). Lehmann wollte versuchen, ob sich die Gelatineinjektionen bei Hämorrhagien durch sterile Adrenalinlösung ersetzen liesse, um an die Gelatineinjektion anschliessende Tetanusfälle auszuschliessen. Er exzidierte ein kleines Stück Leber bei einem Kaninchen und betupfte die Stelle mit 0,1%igem Adrenalin, aber er konnte dadurch die Blutung nicht im

[1]) Münchener med. Wochenschrift 1902. No. 49.

geringsten beeinflussen. Dann injizierte er in einem Leberlappen 1—2 ccm der Lösung und exzidierte nach 7—8 Minuten von dem blutleer gewordenen Leberlappen ein Stück, ohne die geringste Blutung zu bekommen. Diesen Versuch hat er später an Kaninchen und anderen Tieren wiederholt und immer konnte er prompte und regelmässige Wirkung konstatieren. Er fand, dass, auch wenn die Bauchhöhle geschlossen wird, später nicht die geringste Blutung sich nachweisen lässt, trotzdem nach einigen Stunden starke Hyperämie in dem injizierten Gebiete auftritt. Nach 30—40 Minuten nimmt die Blässe ab, es entsteht eine starke Hyperämie, die noch 6 Stunden hinterher bestand. Wie Moore und Brindel nimmt auch er an, dass sich Thromben an der Schnittfläche bilden, die die Blutung verhindern. Therapeutisch könnte diese Tatsache von Wert sein.

Lokal findet man, wenn das Adrenalin intra- oder subkutan injiziert wird, oft im Anschluss an die Injektion ein eigenartiges Aussehen der Haut. Weisse stark anämische Bezirke wechseln mit dunklen hyperämischen Gebieten ab. Oft sind diese Bezirke mehr kreisförmig, oft mehr in Streifen angelegt. Auffallend ist diese Erscheinung, wenn Konstriktion angelegt ist oder nur geringer arterieller Zufluss bei vollkommener Stase in den Venen vorhanden ist. Die Haut sieht dann eigenartig marmoriert aus.

Wie Braun angiebt und wie es auch durch eigene Versuche konstatiert werden konnte, macht das Adrenalin schon bei ganz verdünnten Lösungen eine lokale Anämie, die je nach der Stärke der Lösung bis etwa 6 Stunden andauert. Die Grösse des anämischen Bezirks hängt von der Menge, zugleich aber auch von der Stärke der Lösungen ab. Der anämische Bezirk ist von einem leicht hyperämischen Hof umgeben, was wohl durch die kollaterale Erweiterung der benachbarten Gefässe zu erklären ist. Nach einigen Stunden fand ich bei stärkeren Lösungen eine gewisse Hyperästhesie um den Stichkanal und häufig nach einigen Tagen eine Verfärbung der Haut. Man sieht ausserdem das Aufrichten der Haare, die sogenannte Gänsehaut, wie Braun es angiebt. Anästhesie macht die Injektion des Nebennierenpräparates nicht.

Die Wirkung auf die Gefässwand wird von allen

Forschern anerkannt; es fragt sich aber, ob ausser dieser lokalen und centralen Wirkung auf die Gefässwand auch allgemeine Wirkungen durch das Adrenalin hervorgerufen werden, insbesondere ist für die praktische Verwertung die Frage wichtig, ob Vergiftungserscheinungen durch Adrenalininjektionen ausgelöst werden. Ueber die Toxikologische Dosis ist wenig bekannt, Braun giebt an, dass nicht über 0,001 auf einmal verbraucht werden soll, bei unter diesen maximalen Einzeldosis gelegenen Gaben habe er nie Giftwirkungen beobachtet.

Gürber[1]) beobachtete bei kleinen Dosen Nebennierenextrakt eine Verlangsamung der Herzaktion, er sieht darin eine natürliche kompensatorische Wirkung des Vagus gegen die durch den arteriellen Gefässkrampf bedingte Blutdrucksteigerung. Eine Lähmung des Vaguscentrums und damit verbundene Beschleunigung der Herztätigkeit will er erst bei grossen Dosen und längerer Darreichung beobachtet haben, hingegen konstatierte Gerhardt[2]) bei grossen Dosen Aussetzen des Herzschlags. Szymonowicz führte 1 ccm einer 10% Lösung in die Vene ein und beobachtete, dass diese Dosis „für ein verhältnismässig so drosses Tier, wie der Hund, zu gross war und wahrscheinlich Lähmung der Vaguscentren hervorgerufen hat.“ Bei Injektiven grosser Dosen und bei Injektiven kleiner wiederholt gegebener Dosen, beobachtete Cybulski ein Aussetzen der Atmung, jedoch vermag angeblich künstliche Atmung das Tier am Leben zu erhalten. Er kommt zum Schluss, dass grosse Gaben eine Lähmung der für das Leben wichtigen Centren hervorrufen können. Bei Fröschen rufe Injektion in den Lymphsack eine leichte Herabsetzung der Reflexe hervor. Während wir also hier direkte Intoxikation beobachtet sehen, giebt Lehmann an, diese niemals konstatiert zu haben. Langlois[3]), der auch keine Vergiftungserscheinungen sah, führt das auf die entgiftenden Fähigkeiten der Leberzellen zurück, die das wirksame Prinzip zerstören, wie auch die Wirksamkeit der Substanz bei direktem Zusatz von Lebergewebe vermindert wird, bei Ausschaltung des Leberkreislaufes verlängert wird.

[1]) Münchener med. Wochenschrift 1897. No. 27.
[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 40.
[3]) Archiv de Phys. 1898.

Die angegebenen Resultate sind sich teilweise widersprechende und die wenigen mit dem Adrenalin angestellten Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Auch auf dem letzten Chirurgen-Kongress in Berlin wurden schwere Bedenken gegen das Adrenalin erhoben. Für die praktische Verwertung ist es wichtig, ob Intoxikationserscheinungen durch Injektion von Adrenalin ausgelöst werden können oder nicht. Es wurden, um an die Injektion sich anschliessende schädliche Folgen auszuschliessen, folgende Versuche am Kaninchen mit dem Adrenalin gemacht:

Versuch 1. 3000 g schweres Kaninchen. Atmung 100 in der Minute.

9 20 h. Injektiou von 2 ccm 0,1% Adrenalin in die Bauchhöhle.

9 28 h. Ist stark aufgeregt, duckt sich in eine dunkle Ecke, die Atmung ist stark beschleunigt.

9 35 h. Atmung 180 in der Minute. Puls 160.

Auch in den folgenden 10 Stunden ist die Atmung schwer und beschleunigt, das Kaninchen sitzt geduckt im dunklen Winkel, lässt sich ruhig auf die Seite legen, frisst nicht. Am folgenden Tage läuft es wieder herum, und frisst auch wieder.

Versuch II. 1200 g schweres Kaninchen. Atmung **88.**

9 13 h. Injektion von 2 ccm 0,1% Adrenalin in das subkutane Gewebe am Bauch.

9 20 h. Atmung **120,** ist schwer. Das Tier ist aufgeregt, ängstlich.

9 30 h. Status idem.

9 50 h. Normal.

Versuch III. Kaninchen, 1200 g schwer. Atmung **80.**

9 11 h. Injektion von 2 ccm 0,1% Adrenalinlösung in die Bauchhöhle. Nach der Injektion sitzt es zusammengekauert da, vorher war es sehr lebhaft.

9 25 h. Atmung **120.** Es macht den Eindruck eines kranken Tieres. Atmung schwer.

9 30 h. Status idem, legt sich auf den Bauch, starker Speichelfluss.

10h. Beschleunigte Atmung, sonst normal. Nach 3 Tagen Exitus. Sektion ohne charakteristischen Befund. Das Herz war klein, der linke Ventrikel stark kontrahiert.

Versuch IV. Katze, 2500 g schwer. Atmung 80, Puls 160, Pupilllen eng.

4 50 h. Injektion von 2 ccm 0,1% Adrenalin.

5h. Puls 280. Atmung 88. Pupillen weit.

5 5h. Puls 280. Atmung 112. Dabei ist die Katze stark aufgeregt, schrickt leicht zusammen bei geringen Geräuschen, wie Zerknittern von Papier. Die Atmung ist ungleichmässig und angestrengt.

5 15 h. Puls 180, sonst Status idem.

6h. Keine Störungen mehr nachzuweisen. Der Harn ist auch nach dem Filtrieren noch trübe. Beim Kochen wird ein flockiger Niederschlag ausgefällt, der aber bei Zusatz von Salpetersäure und in der Kälte wieder verschwindet. Trommer'sche Probe positiv. Mit Eisenchlorid geringe Grünfärbung, Entfärbung durch Kalium hypermang.

Diese vier Versuche zeigen in jedem Falle leichtere oder stärkere Vergiftungssymptome. Im Vordergrunde steht in jedem Fall die beschleunigte Atmung, die meist schwerer, angestrengter ist. Dabei sind alle Tiere ängstlich und machen einen kranken Eindruck. Diese Erscheinungen hielten in zwei Fällen über 10 Stunden an. Versuch IV zeigt Erweiterung der Pupillen, beschleunigte Atmung und Puls, Aufgeregtheit und Glykosurie, Erscheinungen, die eine Wirkung des Extraktes zeigen.

Blum[1]) zeigte, dass die Einverleibung von Nebennierensaft bei Hunden und Kaninchen Glykosurie bewirkt. Diese tritt nicht dauernd auf, sondern ist eine Erscheinung im engen Anschluss an die Injektion. Nach interner Darreichung von Nebennierensaft bleibt die Glykosurie aus, nur bei Injektion ins Gewebe zeigt sie sich und bleibt dann 1—3 Tage bestehen. Bei einem Hunde, der 14 Tage gehungert hatte, war noch 0,4 % Zucker nachzuweisen. Auch Zuelzer[2]) bestätigt diese Versuche.

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71.
[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 48.

Er erklärt den Nebennierendiabetes analog der renalen Form von Glykosurie, wie beim Phloridzindiabetes. Beide Forscher wiesen eine Hyperglykämie nach. Ausserdem berichten sie von Hauterscheinungen an den Injektionsstellen. Die Haut wurde an den Stellen kahl und mit borkigen Schuppen besetzt. Andere berichten sogar von lokalen Nekrosen. Wenn derartige Prozesse wohl nicht auf das Adrenalin allein zurückzuführen sind, so ist doch zu beachten, dass noch in Verdünnung von 1:100000 das Nebennierenextrakt angeblich als energischer Katalysator wirkt und zwar für die Reduktionsprozesse. Diese Tätigkeit der Nebennierenextrakte könnte Einfluss auf die Gewebsatmung und namentlich auf das Hämoglobin haben. Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff im Gewebe abzugeben und des Gewebes, ihn aufzunehmen, wird sicher durch ein energisches Reduktionsmittel bei einträchtigt. Nach Operationen, die mit Adrenalinzusatz zum Cocain gemacht sind, kann man oft in der Umgebung der Injektionsstelle, oft über ein grosses Gebiet verteilt, Verfärbung der Haut erkennen, wie solche durch Blutextravasate bei Kontusionen etc. auftritt. Es wurde beeinem kräftigen jungen Mann in den Oberarm 2 ccm Adrenalin 1:2000 injiciert. Kurz nach der Injektion trat eine rötlich grünliche Verfärbung proximal von der Injektionsstelle ein. Meist tritt diese Verfärbung erst nach einigen Tagen auf. Diese Tatsachen lassen daran denken ausser der einfachen Kontraktion der Gefässe noch molekular-chemische Wirkungen anzunehmen. Das Hämoglobin und das Adrenalin lösen Prozesse von entgegengesetzter Tätigkeit aus. Das erste oxydiert, das letzte reduziert. Es wäre möglich, dass das Adrenalin durch die Menge des im Körper vorkommenden Hämoglobins vernichtet würde, dabei müsste aber auch ein Teil von diesem zu Grunde gehen. Dieser Prozess würde nun lokal und auch nach der Resorption im ganzen Körper stattfinden, wie ja auch die im Tierexperiment beobachtete beschleunigte Atmung direkt auf einen Mangel an Sauerstoff im Gewebe und auch stärkere Reizung des Atemzentrums durch Kohlensäureüberladung des Blutes hinweisen könnten.

Die toxische Wirkung tritt bei Injektion in die Bauchhöhle stärker auf, das Extrakt verteilt sich in der Bauch-

höhle und wird dort vollkommen resorbiert und in Zirkulation gebracht. So kann es intensiver wirken.

Seinen Wert erlangt das Adrenalin dadurch, dass es mit dem Cocain kombiniert verwandt wird. Mit diesem oder auch mit anderen Anaestheticis gemischt, wurde es auf die Schleimhaut appliziert, um die Wirkung der Anästhetica zu erhöhen. Ferner wurde das Adrenalin mit dem Cocain zusammen intra- oder subkutan oder überhaupt in das Gewebe injiciert. Die kombinierte Anwendung gibt dem Cocain eine starke Wirkung, die sich auch auf das umgebende Gewebe äussert, sodass man von einer Fernwirkung sprechen kann. Dann ist es auch möglich, verdünnte Lösungen in entzündeten Gebieten anzuwenden, also in Fällen, wo das Cocain an sich versagen würde, oder doch nur in starken Lösungen Anwendung finden könnte.

Versuche, die mit Lösungen von Cocain-Adrenalin in verschiedener Stärke gemacht wurden, sind von Braun angegeben. Cocain allein gibt einen anämischen und anästhetischen Bezirk. Doch reicht die Anästhesie bei schwachen Lösungen nur bis zur Grenze des anämischen Gebietes. Bei stärkeren Lösungen werden beide Bezirke grösser, zugleich wird die Dauer der Anästhesie erhöht. Doch reichen diese Resultate an die mit dem Nebennierenextrakt und Cocain zugleich gemachten, bei weitem nicht heran. Auffallend ist hier die starke Anämie, die rascher eintritt und länger bestehen bleibt, doch lässt sich nachweisen, dass der anämische und der anästhetische Bezirk unabhängig von einander sind. Dies richtet sich, wie angegeben, nach der Stärke der Cocainlösung und des Nebennierenpräparatzusatzes. Doch stehen beide wieder in Wechselbeziehung zu einander. Die Cocainwirkung wird durch das Nebennierenextrakt ganz bedeutend erhöht, andererseits bewirkt das Cocain auch eine Kontraktion der Gefässe und erhöht die Wirkung des Nebennierenpräparates. Die Verstärkung der Cocainwirkung erstreckt sich sowohl auf die Grösse des anästhetischen Bezirks, wie auf die Dauer der Anästhesie.

Wie schon früher nachgewiesen wurde, bewirkt das Adrenalin und auch das Cocain eine starke Kontraktion der Gefässe. Sicher wird durch diese dauernde Kon-

traktion eine Anämie in lokalen Bezirken hervorgerufen, der Stoffwechsel im Gewebe ist herabgesetzt.

Das Cocain, das in das Gewebe injiciert ist, wird länger lokal liegen bleiben, es wird nicht so rasch resorbiert. Eine Verzögerung der Resorption liess sich in Versuchen an Kaninchen ja auch nachweisen. Da ständig osmotische Vorgänge in den Zellen stattfinden, so wird auch das Cocain in grösseren Mengen in die einzelnen Zellen aufgenommen werden als unter normalen Zirkulationsverhältnissen, wo gleich ein Teil resorbiert werden würde. Da von der injicierten Lösung voraussichtlich mehr in die Zellen aufgenommen wird, wenn die Zirkulation gehemmt ist, so muss das Cocain auch eine stärkere Wirkung äussern und diese besteht darin, dass es die Funktion der Nervenzellen rascher und länger unterbricht. Durch die Anämie ist auch die Sauerstoffzufuhr beschränkt; das Cocain kann in dem asphyktischen Gewebe lokal nur gering oxydiert werden. Vielleicht spielt dabei die katalytische Tätigkeit des Adrenalins noch eine Rolle. Jedenfalls wird in einem normalen Gewebe, das Cocain stärker verändert, wie in einem Gewebe, in dem der Stoffwechsel herabgesetzt ist.

Die Wirkung des Adrenalins auf das Gefässsystem ist wohl vor allem die Ursache, weshalb das Adrenalin benutzt werden kann, um die Wirkung lokaler Anästhetika, besonders des Cocains zu steigern. Braun hat auf diese Fähigkeit des Adrenalins, die anästhesierende Wirkung des Cocains zu steigern, und seine nutzbringende Verwendung in der Chirurgie zuerst aufmerksam gemacht. Er erklärt die das Cocain verstärkende Wirkung des Adrenalins als gleichbedeutend mit den Erscheinungen, dass auch „die Abschnürung der Extremitäten und die Abkühlung der Gewebe eine Steigerung der örtlich anästhesierenden Potenz dieser die Steigerung resultierenden Mittel bedinge“; die Steigerung gehe einher mit der Herabsetzung der Vitalität der Gewebe durch das sie vorübergehend fast blutleer machende Adrenalin und die damit verbundene Verzögerung der Resorption der Mittel. Weiter gibt er an, dass mit der Steigerung der lokalen Cocainwirkung eine Herabsetzung der allgemeinen Giftwirkung einhergehen müsse.

Die Steigerung der lokalen Wirkung der Anästhetika haben wir durchweg bestätigen können (cf Versuche und klinische Fälle). Anders aber steht es mit der Frage, ob die Toxizität herabgesetzt wird. Nach den Resultaten meiner Versuche kann ich dieser Ansicht nicht beistimmen. Zuzugeben ist ohne weiteres, dass, wie es auch schon angegeben ist, mit der verzögerten Resorption auch die Giftwirkung hinausgeschoben wird; die verzögerte Resorption bewirkt, da die Gefässe dauernd kontrahiert sind, dass andauernd nur kleine Mengen des Giftes in die Zirkulation geraten. Das Gift trifft das Zentralnervensystem nicht so konzentriert, und damit ist wieder eine Herabsetzung der Toxizität verbunden. Wird aber das Alkaloid in einem geschwächten Gewebe örtlich nicht so stark verändert, so muss, wenn eine toxische Dosis im Körper vorhanden ist, diese resorbiert werden und dann sicher ihre Wirkung äussern. Doch bevor diese Frage erörtert werden soll, seien hier die Tierversuche wiedergegeben. In diesen Versuchen wurde die Injektion des Cocains an die des Adrenalins unmittelbar angeschlossen. Braun injizierte Adrenalin und erst nach 10 Minuten oder länger das Cocain. Um aber dem bei der Lokalanästhesie üblichen Verfahren, wo beide zugleich eingespritzt werden, näher zu kommen, wurde in unseren Versuchen das Cocain und Adrenalin direkt nacheinander in die Kanüle, die liegen geblieben und ruhig festgehalten war, injiziert. Folgende Versuche wurden gemacht:

Versuch V. Kaninchen 1250 g schwer.

$7^{56\,h}$. Injektion von 0,25 g Cocain in 10 % Lösung, also von 2,5 ccm unter die Kopfhaut.

Nach der Injektion duckt sich das Tier, wird ängstlich und erregt. Um 8^{h} fällt es auf die Seite, bekommt klonische Krämpfe, und zwar 3 Anfälle, von denen jeder $^1/_4$ bis $^1/_2$ Minute dauerte, um 8^{h} 8^{2h} und 8^{5h}. Exophthalmus. 8^{7h} versucht sich aufzurichten. $8^{10\,h}$ Versuch zu laufen, es fällt aber noch dabei um. Es reagiert wieder auf Reize. Der Exophthalmus geht zurück.

$8^{15\,h}$ läuft es wieder, aber sehr unsicher.

$8^{30\,h}$ normal.

Versuch VI. Kontrollversuch zu V.

Kaninchen 2000 g schwer.

7 58 h. 2 ccm Adrenalin wird unter die Kopfhaut injiziert, in dieselbe Kanüle gleich hinterher 2 ccm einer 10 % Lösung, also 0,2 ccm Cocain. Das Tier verhält sich nach der Injektion ruhig, sitzt geduckt da.

8 7h richtet es sich auf, macht einen krummen Buckel, die Pfoten nähern sich einander, der Kopf wird hochgezogen, das Kaninchen fällt um, bekommt $^1/_2$ Minute dauernde tonische und klonische Krämpfe. Hinterher reagiert es gar nicht auf Reize, die Glieder zeigen eine schlaffe Lähmung. Zuckungen am Ohr, Unterkiefer und Nase.

8 15 h. Kaninchen liegt schlaff, Exophthalmus. Herz und Atmung beschleunigt.

8 20 h. Zuckungen werden geringer.

8 30 h. Puls wird langsam. Exitus.

Während in dem Versuch V die ersten schweren Symptome nach 4 Minuten eintraten, zeigten sie sich im Kontrollversuch, wo das Kaninchen Adrenalin-Cocain bekommen hatte, erst nach 9 Minuten. Es war also eine Verzögerung der Resorption um 5 Minuten vorhanden. In dem Versuch VI traten aber gleich schwerere Erscheinungen ein, nämlich tonische Krämpfe, die auf eine stärkere Resorption hindeuten; die Vergiftungserscheinungen waren stärker, das Tier erholte sich nicht wieder und starb nach einer halben Stunde. Die Wirkung des Cocains war also eine spätere, aber dauerndere und schwerere. Das erste Tier war nach einer halben Stunde normal, nach einer Viertelstunde waren die schweren Symptome schon vorüber.

Die folgenden Versuche zeigen alle diese Tatsache, verlangsamte Resorption, aber schwerere Vergiftungssymptome bei verhältnismässig gleichen Dosen.

Versuch VII.

Kaninchen 1750 g schwer.

8 22 h. Injektion von 0,17 g Cocain in 8 % Lösung in das linke Ohr.

8 27 h. Parese beider hinteren Extremitäten, bewegt sich nur noch schwer vorwärts, die hinteren Extremitäten gleiten immer nach hinten und der Seite aus. Dabei ist es unruhig, ängstlich.

8^{30} h holt es nur noch schwer Luft, erholt sich dann aber wieder.

8^{40} h läuft es wieder.

9 h frisst es, zeigt keine Erscheinungen mehr.

Versuch VIII.

Kaninchen 1750 g schwer.

9^{20} h. Injektion von 2 g Adrenalin in das linke Ohr. Im Anschluss daran Injektion von 0,17 g Cocain in 8% Lösung wie in VII.

8^{30} h läuft sehr unsicher. Schwäche der hinteren Extremitäten; liegt meist ruhig, ohne sich zu rühren, dabei aufgeregt. Exophthalmus.

8^{35} h lässt das Ohr hängen, in das injiziert war, kann nur schwer laufen, verhält sich ruhig.

8^{45} h. Versucht zu laufen.

9 h. Anscheinend normal.

Nach $2^1/_2$ Tagen wurde es tot im Stalle aufgefunden, lag auf der Seite und hatte die Beine von sich gestreckt.

Versuch IX.

Kaninchen 2500 g schwer.

8^{47} h. Injektion von 10% Cocain und zwar 0,25, also $2^1{}_2$ Pravazspritze. Injektion von 0,1 pro Kilogramm Körpergewicht. Injektion gleichmässig auf beide Ohren verteilt.

8^{52} h. Exzitation. Das Kaninchen springt in die Höhe gegen die Wand und fällt dann nieder.

8^{56} h. Klonische Krämpfe $1^1/_4$ Minute lang. Exopthalmus.

8^{58} h. Zweiter heftiger Anfall.

9 h. Exitus.

Versuch X.

Kaninchen 3400 g schwer.

8^{45} h. Injektion von 2 ccm Adrenalin in jedes Ohr die Hälfte. Im Anschluss daran Injektion von 0,34 Cocain in 10% Lösung, also $3^4/_{10}$ Spritze, in beide Ohren verteilt.

9 h ist das Kaninchen aufgeregt, läuft im Zimmer herum, die Augen treten etwas mehr hervor.

9^{20} h. Plötzliche Krämpfe, dauerten $^1/_4$ bis $^1/_2$ Minute.

9 22 h. Exitus ohne Krämpfe.

Versuch XI.

Kaninchen 2500 g schwer.

9 3 h. Auf dem Rücken subkutane Injektion von 0,25 Cocain 10%, also 2½ Spritze, d. i. 0,1 pro Kilogramm.

9 10 h. Schwäche, dann Lähmung der hinteren Extremitäten. Aufgeregt.

9 15 h. Versuche zu laufen.

9 20 h normal.

Versuch XII.

Kaninchen 2000 g schwer.

9 7 h. Injektion von 2 g Adrenalin, im Anschluss daran in dieselbe Kanüle 0,2 Cocain in 10% Lösung, also 2 Spritzen, d. i. 0,1 pro Kilogramm. Injektion an derselben Stelle wie in Versuch XI.

9 18 h. Schwäche der hinteren Extremitäten. Das Tier verhält sich ruhig, duckt sich.

9 20 h liegt es lang ausgestreckt auf dem Bauch.

9 25 h legt den Kopf auf die Erde, die Ohren liegen dem Thorax an.

9 45 h liegt es noch immer auf dem Bauch. Muskeln sind schlaff; es holt nur mühsam Luft. Die Extremitäten bleiben liegen wie man sie legt.

10 h. Status idem. Reflexe sind noch vorhanden.

10 15 h. Status idem, holt mühsam Luft.

10 25 h. Exitus.

Bei der Sektion war der Dickdarm stark kontrahiert, die Faeces stark eingekeilt, der Darm sah rosenkranzartig aus.

Nieren nicht hyperämisch.

Uebriger Befund: o. B.

Versuch XIII.

Kaninchen 2000 g schwer.

9 7 h. Injektion von 2 ccm 10% Cocain, also 0,2 g Cocain, das ist 0,1 pro Kilogramm in die Bauchhöhle.

9 14 h. Lähmung der hinteren Extremitäten. Vorher ist das Tier aufgeregt.

9 15 h. Lähmung der vorderen Extremitäten.

9 17 h. Klonischer, dann tonischer Krampfanfall. Das Kaninchen fällt um, streckt die Beine von sich, liegt auf der Seite, die Muskeln sind stark angespannt. Spastische Lähmung. Gelenke steif. Die Atmung ist beschleunigt.

9 19 h. Zweiter starker Anfall von klonischen Krämpfen. Exophthalmus. Puls 160. Atmung stark beschleunigt.

9 30 h liegt das Kaninchen noch auf der Seite. Zuckungen um Ohr und Mund. Krampf der Kaumuskulatur.

9 40 h. Sucht es die Beine wieder zu bewegen, legt sich auf den Bauch.

9 50 h. Atmung nicht mehr so beschleunigt.

10 5 h Versuch zu laufen.

10 20 h läuft wieder ganz gut.

10 30 h normal.

Trotz der schweren Erscheinungen kommt das Tier mit dem Leben davon.

Versuch XIV.

Kaninchen 2000 g schwer. Kontrollversuch zu XIII.

9 13 h. Injektion von 2 ccm Adrenalin in die Bauchhöhle und gleich darauf in dieselbe Kanüle 2 ccm Cocain 10%, also auch 0,1 pro Kilogramm.

Das Kaninchen liegt ruhig und geduckt da.

9 30 h. Schwäche der hinteren Extremitäten. Es kann sich nur schwer fortbewegen, liegt meist ruhig. Ohren liegen dem Körper schlaff an.

9 35 Lähmung der hinteren Extremitäten. Beine schlaff.

9 40 fällt es auf die Seite, Lähmung auch der vorderen Extremitäten.

9 45 h. Klonische Zuckungen. Puls 180. Atmung verhältnismässig ruhig.

9 50 h. Klonische Zuckungen von kurzer Dauer.

10 5 h. Atmung stark beschleunigt. Lähmung besteht noch; die Beine sind aber steif.

10 15 h. Status idem. Atmung ist mühsam und beschleunigt.

10 30 h. Exitus ohne Krämpfe.

Bei der Sektion fanden sich namentlich die oberen Partien des Dickdarms stark kontrahiert, die Haustren hervortretend, die Kotballen eingekeilt. Niere blass, nicht hyperämisch. Blase gefüllt mit dickem Urin. Dieser

gibt mit Eisenchlorid eine schwache grünliche Färbung, die bei Zusatz von Kaliumpermanganat schwindet.

Kein Eiweiss und Zucker.

Sonst Befund o. B.

Versuch XV.

Kaninchen 1000 g schwer.

9 h. Injektion von $^1/_2$ ccm einer 1% Cocainlösung in den Lumbalsack in der Höhe der Spinae ileac. post. sup.

Nach einigen Sekunden Schwäche der hinteren Extremitäten, dann schlaffe Lähmung. Die Ohren liegen flach an. Sensibilität und Reflexe fehlen in der ganzen hinteren Körperhälfte.

9 20. Versuche zu laufen.

9 30. Status idem. Ohren sind wieder aufgerichtet. schleppt sich mühselig fort.

10 h läuft wieder herum, ist normal.

Versuch XVI. Kontrollversuch zu XV.

Kaninchen 1250 g schwer.

9 3 h. Injektion von $^1/_2$ Spritze Adrenalin in den Lumbalsack wie bei XV. In dieselbe Kanüle $^1/_2$ Spritze 1% Cocain, also 0,005.

9 7 h. Schwäche der hinteren Extremitäten, aber es bewegt sich noch mühselig fort.

9 12 h sitzt ruhig, streckt die hinteren Extremitäten halb schräg nach hinten, kann sie aber noch etwas anziehen. Die Ohren sind aufgerichtet. Sensibilität und Reflexe aufgehoben in der hinteren Körperhälfte.

9 30 h läuft es wieder.

9 40 h normal.

Versuch XVII.

Kaninchen 1250 g schwer.

9 7 h. Injektion von $2^1/_2$ ccm einer 4% Cocainlösung, also 0,1 in das subkutane Gewebe am rechten hinteren Oberschenkel.

9 10 h. Duckt es sich, die Ohren liegen schlaff an.

9 17 h. Atmung stark beschleunigt, aufgeregt.

9 18 h. Schwäche der hinteren Extremitäten.

9 30 h richtet es die Ohren wieder auf.

9 35 h normal.

Versuch XVIII. Kontrollversuch zu XVII.

Kaninchen 1250 g schwer.

9 10 h. 2 Spritzen Adrenalin in das subkutane Gewebe am rechten Oberschenkel injiziert. Hinterher in dieselbe Kanüle $2^1/_2$ Spritzen einer 4% Cocainlösung also 0,1 g Cocain.

9 15 h läuft herum.

9 25 h liegt es auf dem Bauch kann aber noch laufen, Atmung beschleunigt.

9 35 h noch geringe Schwäche auf den hinteren Extremitäten.

9 45 h normal.

Die Versuche V bis XV zeigen alle mehr oder weniger, wenn dem Cocain Adrenalin zugesetzt wird, eine Verzögerung der Resorption, die sich an dem späteren Eintreten der Vergiftungserscheinungen äussert. Bei der Injektion in die Ohren treten die Symptome sogar erst über 20 Minuten später auf. Fast gleichmässig haben wir aber auch das Auftreten stärkerer Vergiftungssymptome, die bei den kleinen Dosen in den letzten vier Versuchen nur nicht so augenfällig gewesen sind. Es kann ja sein, dass bei ganz kleinen Dosen wie in Versuch XV und XVI namentlich durch die langsamere Resorption die kleinen Dosen nicht so bemerkbare Erscheinungen machen. Jedenfalls ist in den Versuchen keine Herabsetzung der Toxicität des Cocains zu erkennen; im Gegenteil traten an den Kontrolltieren die Symptome viel heftiger auf, und meist früher oder später Exitus. Charakteristisch ist bei dem Kaninchen, dem die Lösung in die Bauchhöhle injiziert war, die starke Kontraktion des Darmes, sodass die faeces wie runde Kugeln in dem stark eingeschnürten Darm sassen. Glykosurie konnte bei keinem der Tiere nachgewiesen werden. Zu diesen Versuchen wurde das Adrenalin in allen Fällen in der Lösung von 0,1% verwandt.

Braun fand die Toxicität des Cocains bei gleichzeitiger Anwendung des Adrenalins vermindert und beweist das durch Tierversuche. Er spritzt das Adrenalin (1 ccm) in das Gewebe und verteilt es etwas durch Massage. Dann injicierte er erst nach 10 Minuten oder auch nach längerer Zeit 0,1 pro Kilogramm Cocain sogar in 20proz. Lösung ein und fand nur geringe Erscheinungen

von Intoxikation. Freilich fand auch er, dass die Ergebnisse bei Injektion unter die Rückenhaut sehr wechselnd waren und er gibt als Grund an, dass unter der überaus verschieblichen Rückenhaut des Kaninchen die Adrenalinwirkung sich nicht genügend lokalisieren lässt. Er fand dagegen immer bei Infiltration des Unterhautzellgewebes mit 10—20 ccm verdünnten Adrenalins ein Ausbleiben der Vergiftungssymptome, eine Erscheinung, wie er sie auch bei Injektion von grösseren Mengen Kochsalzlösungen, wenn auch abgeschwächt, beobachtete. Er zieht aus seinen Versuchen Schlüsse auf die Toxicität.

Die Toxicität ist vermindert, 1) weil die Resorption am Applikationsort verlangsamt ist, 2) weil lokal mehr verbraucht wird.

Die Steigerung der örtlichen Wirkung erklärt er durch die verlangsamte Resorption und und zweitens „aus der Beeinträchtigung aller derjenigen Vorgänge, durch welche ein lebendes Gewebe sich gegen das Eindringen fremdartiger Stoffe zu wehren vermag und nach eingetretener örtlicher Vergiftung die Rückkehr in den Normalzustand erstrebt."

Lokal ist also die Vitalität der Gewebe herabgesetzt und lokal wird mehr Cocain verbraucht. Wenn aber die Zersetzung des Alkaloids an vitalen Vorgänge gebunden ist, wie Braun angibt, so kann nach der Beeinträchtigung der Lebensvorgänge kein stärkerer lokaler Verbrauch vor sich gehen. Braun referiert selbst Versuche Wiechowskis [1]), die zeigen, dass durch den Stoffwechsel beim Hund noch 5 % unverändert wieder ausgeschieden, der andere Teil chemisch gebunden und zerstört wird. Hingegen kann bei Tieren, denen das Cocain direkt nach dem Tode eingespritzt wird, noch 80 % wieder entfernt werden. Von dem Cocain dringt noch ein Teil in die Zellen ein und wird dort festgehalten oder zerstört. Das Cocain wird jedenfalls in einem Gewebe, dessen Vitalität herabgesetzt ist, weniger verändert oder chemisch gebunden, wie in einem normalen Gewebe, in dem die Zirkulation und der Stoffwechsel nicht gestört ist. Daraus geht hervor, dass im Gegenteil das Cocain erst örtlich zerstört wird, wenn die Energie der Zellen wieder vorhanden ist,

[1]) Braun's Archiv f. klin. Chir. Bd. 69.

sodass diese Prozesse ausgelöst werden können. Denn sonst müsste auch in einem eben getöteten Körper eine starke lokale Bindung des Cocains vor sich gehen, das tut es aber nur bis zu 20 %. Danach kann man, meiner Ansicht nach, eine Herabsetzung der Giftwirkung dadurch, dass das Adrenalin die Vitalität des Gewebes herabsetzt, nicht annehmen. Die geringe Herabsetzung der Giftwirkung ist, wenn sie vorhanden ist, im grossen und ganzen auf verlangsamte Resorption zurückzuführen, weil dann immer nur geringe Mengen Cocain, die durch die Zirkulation im Blut verdünnt sind, das Zentralorgan erreicht.

Die angegebenen Versuche bestätigen diese Ansicht, die Resorption wird erheblich verlangsamt, aber die Giftwirkung ist eine stärkere. Die Tiere, denen Adrenalin-Cocain injiciert wurde, starben, sobald die Dosis überhaupt toxisch war, die Kontrolltiere, die nur Cocain bekamen, blieben am Leben.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Adrenalin die Wirkung des Cocains sehr steigert, dass aber auch mit der Steigerung eine gesteigerte Giftigkeit des Cocains jedenfalls, wenn es in toxischen Dosen gegeben wird, verbunden ist. Zugleich ist wieder die Steigerung der Giftwirkung bei Injektionen in die Bauchhöhle zu erkennen, in Gegensatz zu den leichteren Symptomen bei der subkutanen Injektion.

Fassen wir das Resultat noch einmal zusammen, so können wir auf Grund der Versuche konstatieren, dass das Adrenalin allein eine starke Anämie an der Injektionsstelle macht. Wenn es resorbiert ist, ruft es eine starke Beschleunigung der Atmung, wahrscheinlich anfangs auch des Pulses hervor.

Mit Cocain steigert es die anästhesierende Wirkung des Cocains ganz bedeutend. Da das Cocain langsamer resorbiert wird, gelangt es in verdünnteren Lösungen zum Centralnervensystem, und die Vergiftungssymptome treten bei kleinen Dosen dann nicht ein. Wird es aber in toxischen Dosen gegeben, so wird eine dauernde Vergiftung des Centralnervensystems durch die langsame Resorption eintreten, die dann eine akkumilierende Giftwirkung ausübt: Die Giftwirkung selbst wird, weil die Resorption infolge Kon-

traktion der Gefässe verzögert ist, einige Minuten später eintreten.

Die Tatsache, dass die Nebennierenextrakte die Cocainwirkung erhöhen, hat eine praktische Bedeutung für das Gebiet der Lokalanästhesie. Doch bevor diese Präparate sich hier Geltung verschaffen konnten, wurden sie, und unter ihnen das Adrenalin, schon in anderen Disziplinen der Medizin angewandt. Die Ophthalmologie nahm es an, weil es die Eigenschaft hat, Schleimhäute blutleer zu machen. Es wird direkt zu therapeutischen Zwecken, in konzentrierter Lösung d. h. 0,1 % oder auch in Verdünnung angewandt. Zuerst lenkten Königstein [1]) und Fromaget [2]) im Jahre 1898 die Aufmerksamkeit der Ophthalmologen auf die Nebennierenextrakte, sie wiesen durch ihre Untersuchungen die gefässverengernde Wirkung von 10 % Lösungen nach. Gerötete und entzündete Bindehaut soll dadurch zum Abblassen gebracht werden. Fromaget zeigte, dass es bei Operationen blutstillend wirke und dass es die Eigenschaften der in der Ophthalmologie angewandten Anaesthetica steigere, und dass es bei Entzündungen, wo das Cocain und verwandte Präparate noch zu geringe Wirksamkeit entfalten, diese wesentlich unterstütze. Schultz [3]), Landolt [4]) und andere bestätigten diese Erfahrungen und wiesen auf das schnellere Eintreten der Anästhesie hin, wenn diese Präparate mit Nebennierenextrakten gleichzeitig Verwendung finden. Das Adrenalin wurde von Königstein, Darier [5]) und anderen geprüft und als brauchbar angenommen. Kirchner [6]) probierte in seiner Praxis auch andere Präparate aus und kommt zum Resultat, dass es anderen Nebennierenextrakten, auch dem von ihm als das beste bezeichneten von Dr. Jacquet hergestellten Präparat gleichzustellen sei. Er wendet es nicht bei septischen Hornhautgeschwüren an, sonst weist er gerade dem Adrenalin grosse Bedeutung zu; eine Iridocyclitis schien ihm durch Einträufelungen verschlimmert zu werden, im übrigen hat

[1]) Wiener med. Presse 1898.
[2]) Ann. de la Poliklin. de Bord. 1898.
[3]) Arch. f. Augenheilkunde. 1899. Bd. XL.
[4]) Centralbl. f. Augenheilkunde. 1899. Bd. 23.
[5]) Die ophthalmolog. Klinik IV. Jahrg. 13.
[6]) Die ophthalm. Klinik. 1902.

er bei ausgedehnter Anwendung keine Nachteile gesehen. im Gegenteil hat er bei den verschiedensten Erkrankungen, namentlich bei Glaukomen, auch bei Operationen an entzündlich gereizten Augen sein Präparat mit gutem Erfolge angewandt.

Auf den oberen Luftwegen wurden die Nebennierenextrakte zuerst von Swain[1]) angewendet. Er bestätigt die Erfahrung, dass es als kräftiges Vasoconstriktorisches Mittel wirke, und dass es die Wirkung von Drogen, die nach ihm angewendet werden, eher verstärke. Nach ihm betonten Sargnon[2]), Peters[3]), Hewes[4]), dass sich bei Operationen in der Nase bei mit Cocain kombinierten Gebrauch Blutleere und Anästhesie erzielen lasse. Diese Erfolge wurden auch mit dem Adrenalin erzielt, wie zuerst Swain[5]) und nach ihm viele andere Forscher konstatierten. In Deutschland verwandte als erster wohl Harmer[6]) Nebennierenextrakte, und zwar machte er die Erfahrung, dass Schwellungen und Hypertrophien der unteren Muschel, namentlich aber rein kongestive Schwellung auffällig schon in relativ kurzer Zeit zum Abschwellen kommen. Dabei tritt rasch eine Aenderung in der Färbung und in den Konturen der Muschel ein. Bei akuter Laryngitis wurde in einigen Fällen Besserung erzielt. In der Otologie empfehlen Moore und Brindel[7]), Vacher[8]), Meyer[9]), Brühl[10]) und andere den Gebrauch des Adrenalin bei Polypenextraktionen, Abtragung von Granulationen und der Kurettage der Trommelhöhle etc. Sie berichten teilweise sehr günstige Resultate mit dem Adrenalin alleine und in seiner kombinierten Anwendung mit Cocain oder Eukain. Vacher[11]) will das Cocain vor dem Adrenalin angewendet haben, weil das Cocain bei

[1]) Centralblatt für Laryngologie 1895.
Am. laryng. Gesellschaft 1898.
[2]) Centralbl. f. Laryngol. 1899
[3]) Centralbl. f. Laryngol. 1900.
[4]) Centralbl. f. Laryngol. 1900.
[5]) Centralbl. f. Laryngol. 1901.
[6]) Wiener klin. Wochenschrift 1901.
[7]) Revue hebdom. de Laryngol 1901. No. 52.
[8]) Anales des maladies de l'oreille 1902. I.
[9]) Phil. Med. Journ. 27. April 1901.
[10]) Zeitschr. f. Ohrenheilkunde Bd. 41.
[11]) Anales des maladies de l'oreille 1902. I.

dem unter Einfluss des Adrenalin geschrumpften Gewebe nicht mehr so energisch anästhesiere, wie bei vorhergehender Verwendung.

Vollkommene Schmerzlosigkeit scheint aber auch diese Methode, wie Frey[1]) angibt, nicht zu verbürgen.

Ueber die anämisierende Wirkung des Adrenalin und ihre Verwendung bei operativen Eingriffen an der Blase macht v. Frisch[2]) Mitteilung. Zum Cystoskopieren füllt er in Fällen, in denen das Gesichtsfeld durch Blutung getrübt wird, die Blase mit 100—150 ccm einer Lösung von Adrenalin 1:10000, die er einige Minuten darin lässt und dann ausspült. Dann steht nach seiner Angabe meist die Blutung und er bekommt klare Bilder.

Blutende Tumoren betupft er mit Lösungen von 1:1000. Ferner verwendet er es, um Schleimhäute zum Abschwellen zu bringen bei Strikturen und Prostatahypertrophie, wo er Lösungen von 0,1% appliziert. Damit hat er momentane, aber auch dauernde Resultate bekommen.

Während auf diesen Gebieten der Medizin das Adrenalin sowohl alleine als auch mit Cocain und anderen Drogen zusammen angewandt, gute Resultate zu verzeichnen hat, kommt es für die Chirurgie wesentlich in seiner Verwendung mit Cocain zusammen in Frage. Es sind zwar Versuche gemacht, das Adrenalin bei Blutungen und bei Operationen, die starke Blutungen erwarten lassen, prophylaktisch anzuwenden. Doch bei stärkeren Blutungen wird seine Wirkung verhindert, weil es immer wieder fortgeschwemmt wird und keinen Angriffspunkt im Gewebe finden kann.

Braun hat den Wert des Adrenalin für die lokale Anästhesie kennen gelehrt. Er gebraucht es in Lösungen von 1:1000 und setzt bei Lösungen, wo er die Fernwirkung ausnutzen will, 3 Tropfen auf 1 ccm Cocainlösung hinzu. Wenn er Cocain in grösseren Mengen verwendet, gibt er auf 5—10 ccm nur 3 Tropfen etc. Bei Zahnextraktionen und in der Chirurgie weist er auch die Fähigkeit des Adrenalin, Anämie zu machen und die Cocainwirkung zu erhöhen, nach. Die Lösungen hatten

[1]) Centralbl. f. Ohrenheilkunde 1903. No. 6.
[2]) Wiener klin. Wochenschrift 1902. No. 31.

eine solche Fernwirkung, dass es ihm auch gelang, Nervenstämme zu lähmen, die Oberstsche Methode ohne Schlauch anzuwenden. Ausserdem können die Hautinfiltrationen bei der Schleichschen Infiltration unterbleiben. Nachteile hat er nie mit dem Adrenalin gesehen.

An der hiesigen Chirurgischen Universitätspoliklinik wurde das Adrenalin in über 400 Fällen angewendet. Das Adrenalin wurde nur in verdünnten Lösungen gebraucht, und zwar wurden zu Lösungen von $^1/_2$—1% Cocain durchweg zu 10 ccm 15 Tropfen Adrenalin hinzugesetzt, also auf 1 ccm $1^1/_2$ Tropfen. Zu schwächeren Cocainlösungen, die meist in grösseren Quantitäten in Anwendung kommen, wurden zu 10—50 ccm meist 10—15 Tropfen hinzugesetzt, so dass auch bei ausgiebigem Gebrauch des Cocains nie der Adrenalinzusatz 0,001 g erreichte. Mit diesen Lösungen trat schon genügend stark lokale Anämie in dem injizierten Bezirk auf und auch die Fernwirkungen der $^1/_2$—1% Lösungen wurden genügend erhöht. Die Lösungen wurden vor dem Gebrauch immer erst fertig gestellt. Alte rosa gewordene Lösungen wurden nicht mehr verbraucht. Sowohl zu dem Cocain wie dem Eukain, von denen das erste nur in 0,1 bis 1%igen Lösungen, das letzte nur in $^1/_2$ und 1%igen injiziert wurde, wurde mit einer Pipette das Adrenalin tropfenweise zugesetzt.

Die Lösungen wurden vor dem Gebrauch folgendermassen hergestellt. In einer sterilisierten Kochsalzlösung, von der eine bestimmte Menge genommen wurde, wurde ein Pulver Cocainum mur. 0,1 hinzugefügt. Trotzdem das Cocainpulver nicht sterilisierbar ist, durften wir doch die Lösungen als steril betrachten und haben auch nie Erscheinungen von irgendwelcher Infektion gesehen, die auf mangelnde Sterilität der Lösungen zurückzuführen gewesen wären.

Zuerst Braun, nach ihm Honigmann, Foisy[1]) und andere geben die Anwendung des Adrenalin in Fällen aus ihrer Praxis wieder. Ersterer hat es in 132 Fällen angewandt, darunter waren 47 Zahnextraktionen. An der hiesigen Universitäts-Poliklinik wurde das Adrenalin bei Zahnextraktionen versucht und zwar handelte es sich hier

[1]) Semaine medicale 1903.

um 250 Fälle. Ausgeschlossen wurden von der Injektion von vornherein Zähne, die luxiert waren, oder solche die leicht zu extrahieren waren. Unter diesen 250 Fällen sind viele schwere Extraktionen.

Das Bestreben, möglichst geringe Cocainmengen zu injicieren, liess uns zuerst mit 0,2% Cocainlösungen beginnen, doch waren die Resultate hier zu schwankend, so dass bei diesen Lösungen nie eine sichere Anästhesie vorauszusagen war. So waren unter 10 Fällen 6 anästhetisch aber 4 etwas schmerzhaft. Es wurden dabei 2 ccm 0,2% Cocain mit physiologischer Kochsalzlösung injiciert. Hier wurden zu je 10 ccm 15 Tropfen Adrenalin hinzugefügt. Die Anämie, die sofort nach der Injektion eintritt, ist ebenso gut wie bei höherwertigen Cocainlösungen, sie ist ja auch wesentlich durch die Adrenalinmenge bedingt. Die Wartezeit betrug 5—10 Minuten, was im Vergleich zu der geringfügigen Operation zu hoch bemessen ist. Der Patient ist injiciert und bekommt unnötige Angst, wenn er noch so lange auf die Extraktion warten muss. Deshalb wandten wir später nur noch stärkere Lösungen wie ½ und 1% an. Hier sind die Resultate bei weitem besser. Zwischen ½ und 1% Lösung ist kein wesentlicher Unterschied zu konstatieren. Der Eintritt der Anästhesie ist bei beiden Lösungen gleich, gewöhnlich wurde nach der Injektion noch etwa 1—3 Minuten gewartet, oft die Extraktion auch gleich vorgenommen. Unter 93 Extraktionen, die mit ½% Lösungen gemacht wurden, waren 73 pulpitisch, 20 periostitisch erkrankt; 89 Extraktionen waren schmerzlos, 4 etwas schmerzhaft. Bei 1% Lösungen waren die Resultate ähnlich. Unter 80 Extraktionen waren 63 pulpitisch, 17 periostitisch erkrankte Zähne; davon wurden 79 schmerzlos extrahiert, nur einer war schmerzhaft. Von der ½% Lösung wurde in 27 Fällen 1 ccm, in 66 Fällen 2 ccm angewandt, von 1% Lösung meist 1 ccm. Ferner wurde Eukain bei den Extraktionen versucht und zwar in ½ und 1% Lösung, auch mit Zusatz von 15 Tropfen Adrenalin zu 10 ccm Eukainlösung. Mit ½% Eukainlösung wurden 32 Zähne extrahiert, davon waren 25 pulpitisch, 7 periostitisch erkrankt. Die Wirkung war in allen Fällen gut, wenn auch nicht ganz so prompt wie bei ½% Cocainlösung. Es sind doch hin und wieder

wenn auch ganz geringe Schmerzen vorhanden. Dasselbe zeigte sich bei 1% Eukainlösung. Es handelte sich hier um 36 Fälle, 32 Zähne waren pulpitisch, 4 periostisch erkrankt, die Extraktionen waren im wesentlichen schmerzlos. Auffallend geringer ist beim Eukain die Anämie; sie ist meist nicht so schön, auch ist die Blutung meist etwas stärker und länger anhaltend. Die Wartezeit stellte sich durchweg auf 3 Minuten, also auch etwas höher, was wohl mit der von Marcinowski angegebenen langsameren Resorption des Eukains zusammenhängt.

Die Injektion wurde teilweise auf der Aussenseite des Zahnes gemacht, bei schwächeren Lösungen wurde je die Hälfte der meist 2 ccm betragenden Injektionsmenge auf der buccalen und auf der lingualen Seite appliciert. Man sticht dabei in der halben Höhe der Wurzel die Kanüle ein, und schiebt die Spritze noch einige Millimeter unter dem Zahnfleisch vor, und infiltriert das Zahnfleisch. Es ist dazu schon ein kräftiger Druck nötig, der aber meist keinen Schmerz erzeugt. Dann zieht man die Spritze rasch wieder heraus und wartet eben ab. An den unteren Molaren ist es so wie so sehr schwierig an der lingualen Seite zu injicieren, man beschränkt sich am besten auf eine Injektion auf der Aussenseite, die genügende Wirkung hervorruft. Das Infiltrieren mit grösseren Mengen, als 1—2 ccm hat keinen Zweck, da dann doch nur der grösste Teil in das lockere Gewebe der Uebergangsfalte abfliesst und für die Zahnextraktion unwirksam wird. Diese Menge ist aber auch vollkommen genügend, eine Anästhesie hervorzurufen, auch bei Wurzelhautentzündung ist die Wirkung eine prompte. Die Injektionen mit stärkeren Cocainlösungen sind zwecklos und dabei auch nicht ungefährlich. Die Anästhesie dauert in einzelnen Fällen über 12 Stunden an, meist ist jedoch nach 1 bis 2 Stunden die Sensibilität wieder vorhanden.

Interessant ist die von Marcinowski wiedergegebene Statistik aus der chirurgischen Fakultätsklinik des Professor Bobrow in Moskau. „Es traten Störungen des Allgemeinbefindens bei Zahnextraktionen auf unter Anwendung von 1 ccm 2% Cocainlösung (Ohnmachten bis schwere Intoxikationen) unter 220 Fällen 103 mal = 46,8%.“ Vergleichen wir damit die an der hiesigen

Klinik vorgekommenen Störungen: Bei Injektion von 2 ccm 0,2% Cocainlösungen trat 1 syncopeartiger Zustand auf, bestehend in Benommenheit, Kopfschmerzen und Uebelkeit, der aber nach einigen Minuten vorüberging. Die Patienten wurden einfach in Längslage gebracht, worauf die Erscheinungen wieder zurückgingen; 1 mal trat bei $^1/_2$% Lösungen, 3 mal bei 1% Cocainlösungen und 1 mal bei Eukain 1% eine derartige Ohnmacht auf. Unter den 3 Fällen bei 1% Cocainlösung war ein Fall, wo vielleicht die Cocainwirkung direkt zu beschuldigen sein könnte. Es handelte sich um eine schwierige Extraktion bei einem 25jährigen Mädchen. Die Patientin war zart und anämisch aber nicht nervös, es wurde 1 ccm 1% Cocainlösung injiciert. 7 Minuten nach der schweren Extraktion trat Schwindel und Zittern am Körper und krampfartige Bewegungen an den Armen und Beinen auf. Der Puls war klein und frequent. Diese Erscheinungen dauerten etwa $^1/_2$ Minute. Dabei war das Bewusstsein geschwunden, hinterher Kopfschmerzen und Uebelkeit. Dieser Zustand dauerte etwa $^1/_2$ Stunde.

In Bezug auf die Nachwirkungen stellt sich die $^1/_2$% Cocainlösung also wesentlich besser wie die 1% Lösung. Die Resultate der anästhesierenden Wirkung sind nahezu gleich, weshalb an der hiesigen Universitäts-Poliklinik in der letzten Zeit alle Extraktionen mit $^1/_2$% Cocainlösung unter Zusatz von 15 Tropfen Adrenalin zu 10 ccm Flüssigkeit vorgenommen wurden. Davon wurden 1—2 ccm injiziert, entweder nur an der buccalen oder auch an der lingualen Seite. Diese Lösung wurde als voll ausreichend befunden, und zugleich hat sie die geringsten Nebenwirkungen. Im ganzen kommen also auf 250 Extraktionen 6 kollapsartige Zustände; das ist 2,4%. Wenn Bobrow aber schon unter 250 Fällen, die ohne Anästhesie vorgenommen wurden, gleichwohl 15 mal derartige Zustände konstatiert, d. h. in 7,3% aller Extraktionen, während bei Injektion von Cocain- oder Eukain-Adrenalin nur 2,4% aller Fälle irgend welche Symptome zeigten, so ist diese Injektion doch als wesentlicher Fortschritt zu verzeichnen. Es ist überhaupt fraglich, ob die kollapsartigen Zustände als Giftwirkung aufzufassen sind, und auch in dem einen Fall ist der Verdacht eines hysterischen Krampfanfalls nicht ausgeschlossen.

Die meist angewandte Dosis betrug 0,01 Cocain oder Eukain also eine Dosis, die wesentlich geringer ist als die von Dzierzowski ohne Benutzung des Adrenalin vorgeschlagene, der 5 % ige Eukainlösungen verwendet, und noch weiter herunterzugehen nicht mit der Sicherheit der Wirkung vereinbar hält. Auch Marcinowski hält 1 ccm einer 5 % igen Lösung als das Normalmass für Zahnextraktionen.

Hin und wieder lassen sich auch die von dem letzterwähnten Forscher angegebenen Schwellungen des injicierten Gewebes beobachten, die sich in einzelnen Fällen auf die ganze Backe erstrecken und dann nach 1—2 Tagen zurückgehen. Infektion und Fehler in der Asepsis sind ausgeschlossen, und doch tritt z. B. nach einer ganz geringfügigen Periostitis diese Schwellung auf. Da der Kranke natürlich in den meisten Fällen dem Arzt nicht wieder zu Gesicht kommt, so ist nicht genau zu konstatieren in wieviel Prozent der Fälle diese Schwellungen auftreten. Jedenfalls sind sie auch bei einfachen Eukaininjektionen bei Marcinowski in geringer Intensität in allen Fällen, in stärkeren Dimensionen nur in 3 % aller Fälle vorhanden. In vereinzelten Fällen wurde eine schmerzlose Anschwellung des Zahnfleisches und hin und wieder auch der ganzen Backe beobachtet. Das Adrenalin kann wohl insofern zu dieser Schwellung beitragen, als es eine stärkere lokale Wirkung und so auch vielleicht eine stärkere Gewebsschädigung hervorruft. Schwere Störungen, wie Nekrosen sind nie beobachtet worden, auch Nachblutungen konnte ich nicht konstatieren ausser in 2 Fällen. 1 Fall betraf eine 30 jährige Patientin, der der letzte Molarzahn extrahiert war, die am Nachmittag wieder erschien, weil der Zahn so stark geblutet habe. Auf Tamponade mit einem mit Adrenalin getränkten Tampon stand die Blutung. Im anderen Falle trat nach Injektion von Eukain-Adrenalin bis zum Abend starke Blutung auf.

Wenn wir von den Zahnextraktionen absehen, kam bei Operationen unter lokaler Anästhesie das Adrenalin in 153 Fällen zur Anwendung und erwies sich von Vorteil bei allen Verfahren der lokalen Anästhesie. So bei der Schleich'schen Methode, wo die Infiltration der Cutis wegfallen kann. Dann in der regionären Anästhesie, bei der alten Oberst'schen Methode, wo aber der Schlauch

nicht angelegt zu werden braucht, auch bei $^1/_2$ % igen Lösungen. Besonders aber ermöglicht sie die Leitungsunterbrechung von grösseren Nervenstämmen, wie sie zwar schon von Manz,[1]) Berndt,[2]) Hölscher,[3]) Cushing,[4]) Matas[5]) u. a. angebahnt, aber doch erst von Braun unter Zuhilfenahme des Adrenalin zur selbständigen Methode herausgebildet ist. Endlich in der cirkulären Hackenbuch'schen Methode, wo schon mit schwachen Lösungen gute Resultate zu erzielen waren. Eukain—Adrenalin wurde in 15 Fällen verwandt, in den übrigen Fällen Cocain—Adrenalin. Ausser diesen notierten Fällen wurde es noch bei vielen Operationen nach der alten typischen Oberst'schen Methode unter gleichzeitiger Abschnürung des Fingers gebraucht, Fälle in denen das einfache Cocain auch ohne Zusatz gute Resultate gibt und die deshalb nicht angeführt sind. Zu bemerken ist nur, dass in der regionären Anästhesie die Sensibilität bei gleichzeitiger Verwendung des Adrenalins mit dem Schlauch rascher schwindet wie ohne Schlauch.

35 Operationen wurden mit der direkten Schleich'schen Infiltrationsanästhesie gemacht. 0,1 % oder die meist angewendete 0.2 % Cocainlösung wurde unter mässigem Druck in das Gewebe intra- oder auch nur subkutan injiciert. Bei der subkutanen Injektion geht, wie Braun angibt, die Unempfindlichkeit auch auf die Haut über, sodass hier schon eine starke Fernwirkung vorhanden ist, und wie bei der Reklus'schen Methode die volle Ödemisierung überflüssig ist. Es wurde zuerst intrakutan eine Quaddel hergestellt, und von dieser aus wurde das umgebende Gewebe injiciert. Bei der Injektion trat sofort eine starke weisse Verfärbung der Haut, eine starke Anämie ein, die aber bestehen bleibt und sich noch bedeutend weiter in die Umgebung ausdehnt. Subkutan injiciert tritt in der ganzen Haut ein anämischer Bezirk auf, der von einem roten etwas hyperämischen Hof umgeben ist. Die Anämie macht nach 6 bis 12 Stunden einer Hyperämie Platz,

[1]) Zentralbl. Chirurgie 1898.
[2]) Münchener med. Wochenschr. 1899.
[3]) Münchener med. Wochenschr. 1899.
[4]) John Hopkins Hospit. Bull. 1900.
[5]) Transactions of the Louisiana State medical Society 1900.

wobei eine geringe Hypersensibilität besteht. Nebenwirkungen, wie sie durch Quellung des Gewebes durch zu starken Druck, durch abweichende osmotische Spannung und Temperatur der Lösungen hervorgerufen werden, wurden nach Möglichkeit vermieden, da sie, wie Braun, Heinze u. a. nachgewiesen haben, für die anästhesierende Wirkung der injicierten Flüssigkeiten unwesentlich sind, vielmehr haben wir es meist mit rein chemischen Giftwirkungen zu tun, die da eintritt, wo wir die Flüssigkeit injicieren. Die physikalische Wirkung, die in einfacher starker Quellung des Gewebes besteht, und so Anästhesie durch Druck und Schrumpfung hervorruft, ist nach Möglichkeit auszuschalten. Nach der Infiltration des Gewebes ist es direkt möglich die Operation anzuschliessen, meist ist es nicht nötig die Wirkung erst abzuwarten. Braun weist darauf hin, dass es nur nötig ist, subkutan zu injicieren, und dass die Unempfindlichkeit auch auf die Haut übergeht.

Auch bei diesen schwachen Lösungen macht sich die anämisierende Wirkung des Adrenalins geltend, das Operationsfeld ist freier. Wie bei jeder einzelnen Quaddel bei Zusatz von Adrenalin die Wirkung rascher auf die Umgebung sich ausdehnt, so wird das anästhetische Gebiet im Ganzen grösser und man kann auch wiederum mit kleineren Mengen der anästhesierenden Flüssigkeit sich begnügen, um die Sensibilität in einem bestimmten Gebiet aufzuheben. Dabei ist die Wirkung meist eine viel promptere und auch vollkommenere. Dazu einige Beispiele:

B. P. 36 J. alt, Fleischer.

Vor $^1/_2$ Stunde hat Patient eine etwa 8 cm lange Schnittwunde oberhalb des Metacarpo-Phalangealgelenkes des rechten Daumens erhalten, die Sehne des Extensor poll. long. ist durchschnitten. 8 cm^3 0,2% Cocainlösung mit Adrenalin (20 ccm + 10 Tropfen) werden oberhalb und um die Verletzung injiziert. Nach 3 Min. trat vollkommene Anästhesie ein. Sehnennaht — Hautnaht. Nach einer Stunde kehrte die Sensibilität wieder, nach zwei Stunden traten geringe Wundschmerzen ein, die aber bald vergingen. Schlaf, Temperatur und Verdauung in der folgenden Zeit unverändert.

H. 54 Jahre alt, Bremser.

Multiple Atherome am Kopfe.

Die Umgebung um und über den 3 Atheromen wurde infiltriert, dazu wurden im ganzen 10 ccm 0,2% Cocainlösung mit Zusatz von Adrenalin gebraucht. Die Umgebung wird stark anämisch, sieht weiss aus. Oberflächliche wie tiefe Schichten werden infiltriert. Sofort wird die Operation angeschlossen, war vollkommen anästhetisch. Dauer der Anästhesie 35 Min., dann kehrte die Sensibilität wieder.

Nachwirkungen waren nicht vorhanden. Einer von den Fällen, in denen die Anästhesie anscheinend nicht vollkommen gelang, soll hier auch wiedergegeben werden.

Anna B., 16 Jahre alt, Dienstmädchen.

Seit Geburt hat Patientin eine Anschwellung über dem rechten Auge, die bei allen Bewegungen, namentlich beim Bücken, angeblich starke Schmerzen auslöst. Dermoidcyste. 5 ccm. 0,2% Cocain mit Adrenalin wurden um den Tumor oberflächlich und tief injiziert. Bei Berührung des Tumors mit der Pincette oder sonst einem Instrument traten so starke Schmerzen ein, dass die Patientin mit Armen und Beinen sich gegen die Injektion wehrte und nicht zu bewegen war, stille zu liegen. Deshalb wurde ihr Chloroform gegeben. Nach den ersten Zügen war schon das Operieren möglich; Patientin merkte nichts vom Hautschnitt und auch nichts beim Ausschälen der Cyste. Es handelte sich um eine hysterische Patientin, die schon beim Anblick der Instrumente in Angst geriet und so das Operieren unmöglich machte. Der Misserfolg ist wesentlich auf die Angst der Patientin zurückzuführen und man kann unter diesen Umständen zur Beruhigung und zur suggestiven Wirkung, auch bei unruhigen kleinen Kindern, einige Züge Chloroform oder Aether geben lassen.

Folgende Fälle wurden mit direkter oder Infiltrationsanästhesie operiert:

10 Atherome, 5 mal Vulnus scissum, 5 mal Hydrops von Gelenken, 4 mal corpus alienum, 2 Epithelcysten, 1 Xanthom, 1 Chalazeon, 1 Fall von Tuberkulose des Sternums, 1 Fistel infolge Tuberkulose der Rippe, 1 tuberkulöses Ulcus am Femur, 1 Verruca am Daumenballen, 1 Bubo inguin. und 1 Senkungsabscess oberhalb des lig.

Poupart., 2 Carcinoma lab inf., 1 Empyem und 1 Panaritium.

Von diesen 37 angeführten Fällen waren:
21 anästhetisch,
10 Fälle zeigten geringe Schmerzhaftigkeit und
6 waren schmerzhaft.

Unter den 10 etwas schmerzhaften Fällen waren 5 Punktionen an Gelenken. Hier ist auf die vollkommene Infiltration des ganzen Weges, den die Punktionsnadel gehen soll, Gewicht zu legen.

Wenn diese Fälle etwas schmerzhaft waren, so liegt das an der Schwierigkeit den ganzen Weg zu infiltrieren, wie es ja auch bei der Anästhesie sich im wesentlichen darum handelt, den Hautstich unempfindlich zu machen, dabei wird aber immer bei der Berührung des Punktionsnadel mit der Gelenksynovialis in den tiefen Schichten Schmerzhaftigkeit zurückbleiben. Meist wird nur intra- und subkutan, oder nur subkutan injiziert, dann werden natürlich tiefere Schichten noch etwas empfindlich, während der Hautstich garnicht gefühlt wird. Wenn diese Fälle, die teilweise zu den etwas schmerzhaften, teilweise zu den schmerzhaften gerechnet sind, nicht in Betracht gezogen werden, bessert sich natürlich die Statistik wesentlich. Aehnliche Gründe können auch in anderen Fällen angeführt werden. Tatsache ist jedenfalls, dass es möglich ist, bei der Infiltrationsmethode nicht nur Analgesie sondern auch Anästhesie zu erzeugen. Für entzündliche Gebiete ist 0,2% Cocain doch noch etwas zu schwach, hier soll man stärkere Lösungen und vor allen Dingen andere Methoden, wie die regionäre und zirkuläre oder Leitungsanästhesie anwenden. Der Vorteil des Adrenalins bei dieser Methode besteht wesentlich in ausgedehnterer Wirksamkeit der Lösungen und darin, dass meist geringere Blutung vorhanden ist. Auch ist die Höhe der Anästhesie nicht nur direkt auf die Zeit nach der Injektion beschränkt, wie dies bei den Schleichschen Lösungen der Fall ist, sondern die Anästhesie bleibt meist mindestens eine halbe Stunde gleichmässig gut und ermöglicht ein ruhiges Operieren.

Diese Punkte finden auch bei der regionären Anästhesie ihre Bestätigung. Diese Methode, auf die

zuerst von Corning[1]) aufmerksam gemacht wurde, dann aber durch Pernices[2]) Veröffentlichung aus der Oberst-schen Klinik allgemein bekannt wurde, macht es möglich, die Funktion von Nervenstämmen in kleinen Gebieten, namentlich Finger und Zehen, aufzuheben. Das Adrenalin vervollkommnet diese Methode insofern, als es möglich ist, die Konstriktion wegzulassen und als dann, wenn der Schlauch doch angelegt wird, die Anästhesie bei Verwendung von Cocain-Adrenalin rascher eintritt.

An der hiesigen chirurgischen Poliklinik wurde die regionäre Anästhesie in vielen Fällen angewandt, über 51 Fälle muss ich besonders berichten. In diesen Fällen wurde zu dem Cocain-Adrenalin hinzugesetzt. Vermöge seiner gefässkontrahierenden Eigenschaft ist es möglich, wie Braun angibt, den Schlauch wegzulassen. Das Cocain mit diesem Zusatz hebt die Sensibilität auch von Nerven, die von der Injektion nicht ganz getroffen sind, auf. Dabei tritt die Anästhesie in den meisten Fällen schon nach drei Minuten ein und es ist möglich, unter vollkommener Anästhesie Operationen vorzunehmen. Dabei ist man nicht an die Zeit gebunden, die Anästhesie hält meist 40 Minuten, oft noch viel länger an. Auch sehr schmerzhafte Operationen, die nach Schleich in vielen Fällen unter Zuhülfenahme der Narkose operiert werden sollen, können sicher ausgeführt werden. Es sind namentlich die Extration des Unguis incarnatus, Incisionen bei Panaritien, Exartikulationen, Entfernung von Fremdkörpern, die ein ruhiges Operieren erfordern, etc.

Die Injektion von $^1/_2$ bis $1\,^0/_0$ Lösungen wird folgendermassen gemacht: Man injiziert etwa in der Mitte der I. oder II. Phalanx des Fingers, bei Operation an dieser selbst mehr proximalwärts. An dieser Injektionsstelle, die man am besten dorsalseitlich wählt, injiziert man gegen die Nervenbahnen, die dorsal an der Seite des Fingers verlaufen. Dann unter der Haut durch von der ersten Einstichstelle aus auf die andere dorsale Seite; führt langsam, immer den Weg einfiltrierend, die Kanüle an der Seite der Phalanx vorbei auf die volare Seite und injiziert dort wieder in die Gegend des Nerven eine

[1]) New York, Medical Journal 1887.
[2]) Deutsche Med. Woch. 1890. No. 14.

etwas grössere Menge, etwa 1 ccm. Dann sticht man in dem schmerzlos gewordenen Gebiet auf der anderen dorsalen Seite der Phalanx ein und injiziert auf der dorsalen, dann auf der volaren Seite. So fallen die besonders schmerzhaften Einstiche auf der volaren Seite weg, und es bleibt nur der erste Einstich, der als schmerzhaft empfunden wird. In der Regel werden so 2—5 ccm Cocain injiziert.

In 28 Fällen wurde 1%, 21 mal ½% und in 2 Fällen 0,2% Lösung angewendet. Dass der Zusatz von 30 Tropfen zu 10 ccm wohl eine etwas stärkere Wirkung ausübt, geht aus folgendem Fall hervor.

Arno D., 50 Jahre, Produktenhändler.

Unguis incarnatus hallucis dextri et sin. Injektion von 1% Cocain mit Adrenalin rechts 10 ccm mit 15 Tropfen, links 10 ccm mit 30 Tropfen. Beiderseits wurden 2,5 ccm injiziert. Die rechte Zehe wurde zuerst injiziert, dann die linke; dabei trat die Anästhesie links nach 2 Minuten, rechts nach 3 Minuten ein, so dass der rechte halbe Nagel, dann der linke extrahiert wurde. Blutung war in beiden Fällen ganz gering. Heilung verlief normal. Hier sehen wir, dass die Wirkung rechts etwas rascher eingetreten war, aber in beiden Fällen war die Anästhesie so gut, dass auch fernerhin immer nur 15 Tropfen von dem doch kostspieligen Medikament hinzugesetzt wurden. Die Fernwirkung ist bei 15 Tropfen Zusatz eine sehr gute, so dass auch Operationen am übrigen Körper unter regionärer Anästhesie ausgeführt wurden. Krogius[1]) machte schon 1894 darauf aufmerksam, dass es möglich sei, mit stärkeren Lösungen ohne Abschnürung die Finger z. B. zu anästhesieren, aber in Anbetracht der Giftigkeit der konzentrierten Lösungen ist diese Methode zu Gunsten der Oberst'schen Methode verlassen. Mit Zusatz von Adrenalin zu einer ½%igen Cocainlösung ist es sehr gut möglich, die Nervenfunktion zu unterbrechen. Nach Injektion von 3—5 ccm einer ½%igen Lösung in den Finger tritt nach einigen Minuten vollkommene Anästhesie ein. Dafür z. B. ein Fall:

Otto K., 24 Jahre, Tischler.

Holzsplitter im Zeigefinger der linken Hand seit

[1]) Centralbl. f. Chirurgie 1894.

4 Tagen. Daran anschliessend ein Panaritium subkutaneum. Injektion von 5 ccm $^1/_2$ % Cocain mit Adrenalin (10 ccm + 15 Tropfen). Sofort trat starke Anästhesie und nach 2—3 Minuten vollkommene Anästhesie ein, so dass der Patient nach der Operation nicht wusste, dass operiert war. 2 Stunden hinterher Wundschmerzen und Brennen, die bis abends dauerten, keine Kopfschmerzen.

Mit 1 %igen Lösungen lässt sich ebenfalls eine vollkommene Anästhesie herstellen. Namentlich bei Panaritien, die auch auf die Grundphalanx übergehen, ist es besser, nicht zu grosse Quantitäten einer Lösung zu injizieren, da sonst durch die Spannung der Haut auch ein Druck auf das entzündete Gewebe ausgeübt wird, der für einige Sekunden schmerzhaft ist. Mit 2 ccm einer 1 % Lösung noch im gesunden Gewebe eingespritzt, lässt sich, ohne irgendwie Schmerzen auszulösen, eine sehr gute Anästhesie erzeugen.

Inzisionen mit dem Aetherspray haben ja vor den Injektionen das voraus, dass sie schneller zu machen sind. Aber die Tiefe wird nie unempfindlich, wenn man einfachen Spray verwendet, dazu kann man nicht in Ruhe operieren, während man bei der Injektion gar nicht an die Zeit gebunden ist, nach einer halben, ja nach 1 Stunde ist fast immer noch Anästhesie vorhanden, wenn man bis 5 ccm injiziert. Auch Knochenoperationen lassen sich schmerzlos ausführen, wie folgendes Beispiel zeigt:

Robert S., 32 Jahre, Hutmacher.

Patient bekommt angeblich alle Jahre wiederkehrend eine schmerzhafte Anschwellung des rechten Daumens.

Fremdkörperabszess des rechten Daumens.

Injektion von 1 % Cocain mit Adrenalin (10 ccm + 15 Tropfen Adrenalin). Injektion von 4 ccm. Nach der Injektion musste die Operation um 25—30 Minuten verschoben werden. Nach 30 Minuten bis zur Beendigung der Operatien vollkommene Anästhesie. In dem Knochen fanden sich in einer granulierenden Höhle an der Dorsalseite der II. Phalanx des Daumens tierische Haare, die offenbar durch das Gewerbe des Patienten in die Hand gekommen waren. Höhle exkochleiert. Nach 50 Minuten kehrte die Sensibilität wieder, nach 1 Stunde fühlte der Patient alles, es war nur noch ein taubes Gefühl vorhanden.

In derselben Weise wurden Resektionen und Exartikulationen an Fingern ausgeführt und mit demselben Erfolg.

Otto Schl., 11 Jahre, Maschinistensohn.

Die Kuppe des Daumens hat sich Patient abgeschnitten. Ein Stück der Endphalanx fehlt, ebenso der halbe Nagel.

Vulnus scinum poll. dextri.

Injektion von 2 ccm Cocain 1% mit Adrenalin. Anästhesie nach 3 Minuten. Extraktion des Nagelrestes. Resektion eines Teiles der Endphalanx. Cirkumcision. Naht. Blutung ganz gering. Heilung p.p.

Bei Fremdkörpern kann man, da die Blutung meist gering ist, an den Fingern wie auch an dem übrigen Körper ohne Konstriktion operieren. Sollte die Blutung etwas stärker sein, so kann man ja immer bei diesen Operationen die Konstriktion zu Hilfe nehmen.

Die von Oberst auf die Finger und Zehen beschränkte Methode wurde von Braun auf den übrigen Körper ausgedehnt. In vielen Fällen wurden Teile der Hand, des Fusses, des Arms und Beins und auch des übrigen Körpers anästhetisch gemacht. Es wurde zentral von der Stelle, wo operiert werden sollte, eine $^1/_2$ oder 1% Lösung injiciert. Entweder wurde in einem queren Streifen proximal die Funktion sämtlicher dort laufender Nervenstämme aufgehoben, oder es wurde auch der Nerv selbst in seiner Lage aufgesucht und in seine Umgebung, möglichst aber in ihn hinein injiciert. Diese Methode, durch Injektion um eine ganze Extremität und auch in tiefe Schichten die Hand oder auch den Fuss anästhetisch zu machen, wurde schon 1898 von Manz versucht. Er wandte dabei Konstriktion an.

Braun zeigte an Versuchen und auch bei Kranken, dass es möglich sei, auch ohne Konstriktion durch Infiltration von ganzen Partien, distalwärts gelegene Bezirke zu anästhesieren, ferner dass man die Leitung in den Nervenstämmen aufheben könne. Die Leitung der Nervenstämme aufzuheben, ist aber nur durch Lösungen möglich, die eine starke Fernwirkung haben und diese besitzen schon ganz verdünnte Cocainlösungen, wenn ihnen Adrenalin zugesetzt wird. Die Schwierigkeit besteht darin, das Cocain an den Nerven heranzubringen. Nun ist das

bei einzelnen Nerven wie beim Ulnaris wohl nicht schwer, aber auch hier ist es nicht immer möglich, ohne gewisse Uebung den Nerven zu treffen, zumal bei unruhigen Patienten. Ferner ist in den meisten Fällen mit der Unterbrechung eines Nerven nichts genützt, da selten das Operationsgebiet auf einen Nerven beschränkt ist und zahlreiche Anastomosen zwischen den einzelnen Nerven bestehen. Die Leitungsanästhesie, wie Braun sie nannte, muss daher meist mehrere Nervenstämme, die oberflächlichen Hautnerven wie die Nerven in der Tiefe treffen. Dies erreicht man erstens dadurch, dass man oberhalb des Operationsgebietes in einem queren Streifen oberflächlich und tief infiltriert. Ferner indem man den Nerven, bevor er sich in seine Endäste aufgelöst hat, direkt mit der anästhesierenden Lösung umgibt. Sonst ist wohl eine Wirkung zu beobachten, aber keine in jedem Fall exakte. Dass es nicht immer leicht ist den Nerven zu treffen, zeigen die klinischen Fälle. In einzelnen Fällen trat nicht in allen injicierten Nervengebieten Anästhesie ein. Erst nach Anlegen der Konstriktion gelingt es meist in einigen Minuten Anästhesie zu erzeugen. Unter 21 Fällen wurde siebenmal Konstriktion gemacht. Sonst sind die Resultate doch noch nicht sicher genug und zwar wurde die Binde meist nach 10 Minuten bis $^1/_4$ Stunde angelegt, wenn noch keine Wirkung des Cocain eingetreten war. In manchen Fällen ist es überhaupt nötig, sobald bei den Operationen Blutleere verlangt wird. Augenblicklich ist nach den Resultaten im Ganzen zu urteilen, dass die Methode noch nicht sicher genug ist, in jedem Falle ein anästhetisches Gebiet zu bekommen. Um dies Resultat gleichmässig gut zu erzielen, ist noch in einzelnen Fällen die Konstriktion nötig; immerhin ist es ein nicht geringer Fortschritt, wenn das Adrenalin die schmerzhafte Konstriktion im grossen Teil der Fälle verdrängt, und wenn man Incisionen zur Freilegung der Nerven, wie Matas sie angibt, umgehen kann.

Man kann die Anästhesie so ausführen: Man injiciert in die Umgebung jedes grossen Nervenstammes 1—2 ccm einer $^1/_2$ bis 1 % Cocainlösung, lässt den Patienten ruhig $^1/_4$ Stunde sitzen. Ist dann keine Anästhesie eingetreten, dann legt man die Konstriktionsbinde an, worauf meist in den nächsten Minuten der Erfolg eintritt.

Die Leitungsanästhesie betreffende Fälle sind ausführlicher wiedergegeben, vorher kurz die Fälle der regionären Anästhesie. Mit dieser Methode wurden operiert: Mit 1 % und ½ % Lösungen (letztere sind in Klammern wiedergegeben).

9 (2) mal Verletzungen Vulnus scissum conquassatum etc.
7 (9) mal Panaritien subkutan u. a. und Phlegmonen.
4 (4) mal unguis incarnatus, Onychogryphosis etc.
5 (4) mal corpus al. Fremdkörperabscess etc.
1 (1) Ganglion dorsi man.

Ferner:

1 Melanosarkom
1 Sehnennaht
1 Lipom
1 Hygroma praepatellare
1 Tuberculosis phal. II hall. sin.
1 Dupuytrensche Exostose
1 Gangrän des Fingers.

Diese Statistik zeigt 51 Fälle der regionären Anästhesie. Davon waren 28 mit 1 % Cocainlösungen behandelt, 21 mit ½ % und 2 mit 0,2 % Lösungen.

Von den 28 Fällen waren 23 anästhetisch, 3 zeigten geringe Empfindung, 2 waren schmerzhaft.

Von den 21 Fällen, die mit ½ %igen Lösungen behandelt waren, waren 19 anästhetisch, 2 schmerzhaft. Bei 0,2 %igen Cocaininjektionen war 1 anästhetisch, 1 schmerzhaft.

Diese Zusammenstellung zeigt den geringen Unterschied zwischen 1 und ½ %igen Lösungen, dass alle beide für die regionäre Anästhesie brauchbare Resultate geben. Die Anästhesie tritt bei 1 % etwas früher ein, doch ist es möglich bei ½ % Lösungen grössere Mengen zu injicieren und so ein Nervengebiet sicherer zu treffen. Dann bieten ja auch die verdünnteren Lösungen immer den Vorteil, dass etwaige Vergiftungserscheinungen nie so stark auftreten, wie bei konzentrierteren Lösungen, obwohl ja unter allen Fällen keiner mit irgend welchen ernsteren auf das Cocain zurückzuführenden Symptomen vorhanden ist.

Zu beachten sind zwei Fälle, in denen Nekrose eintrat. Diese Fälle seien hier wiedergegeben.

Bernhard R., 20 Jahre, Fleischer. Vulnus conquassat. Phal. III dig. II dextri. Die Fingerkuppe war mitsamt der Phalanx bis auf eine Hautbrücke an der ulnaren Seite des Fingers durchtrennt. Das Endstück der Phalanx III wurde entfernt und die Fingerkuppe durch Nähte wieder fixiert. Die Operation wurde unter Anästhesie mit 1 % Cocain-Adrenalin, wovon an der Grundphalanx 2 ccm injiciert wurden. Am nächsten Morgen geringe Steigerung der Temperatur und lokale Schmerzen. Deshalb Verbandwechsel. Es war Nekrose der Fingerkuppe eingetreten. Diese wurde mit feuchten Verbänden behandelt, bis Demarkation eingetreten war. Nach 23 Tagen Operation unter Lokalanästhesie. Der Patient zeigte starke Hypersensibilität; 8 ccm 1 % Cocain mit Adrenalin mussten injiciert werden, ehe Anästhesie eintrat. Nach 10 Minuten Exartikulation der Phal. III und das capitulum phal. II reseciert. Trotzdem noch geringe Empfindung bei der Operation. Während also zum ersten Mal nach einigen Minuten Anästhesie eintrat, war eine Gewöhnung eingetreten, nach Injektion von 8 ccm noch keine vollkommene Anästhesie.

Dieser Fall ist nun auffällig wegen der eintretenden Nekrose. Es war ja starke Quetschung der Fingerkuppe vorhanden aber die Hautbrücke war ernährt und so der Versuch zu machen.

Braun[1]) giebt an: „Mangelhaft ernährte Gewebe zu infiltrieren ist bedenklich.“ Auch er beobachtete Gangrän bei Infiltrationsanästhesie an einem gestielten Stirnlappen. Er schiebt diese nicht auf die Infiltration an sich, als vielmehr auf die osmotisch nicht indifferente Lösung, die Quellung hervorruft. In diesem Fall war aber die Lösung osmotisch indifferent und das Wundgebiet gar nicht mit der anästhesierenden Flüssigkeit in Verbindung gekommen. Die Nekrose ist wohl nur durch die starke Kontraktion der Gefässe, die vielleicht zu lange angehalten hat, zu erklären.

Im zweiten Fall trat die Nekrose nach einer Exstirpation eines Melanosarkoms am Finger ein. Es waren 3 ccm 1 % Cocain mit Adrenalin injiciert. Unter diesen Erscheinungen ist noch zu erwähnen, dass in einigen

[1]) Braun's Archiv. Bd. 57, S. 405.

Fällen nach Injektion grösserer Dosen Cocain-Adrenalin Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Mangel an Appetit, Aufgeregtheit etc. auftritt. Inwieweit und ob überhaupt diese Erscheinungen auf das Adrenalin zurückzuführen sind, lässt sich schwer entscheiden, wahrscheinlich sind sie Nachwirkungen des Cocains.

Einzelne typische Fälle der Leitungsanästhesie seien hier aufgeführt:

W. K. 47 Jahre, Handarbeitersfrau. Corpus al. vol. man. dextrae unterhalb des Daumenballens in der Tiefe.

Injektion von 1 ccm Cocain 1% mit Adrenalin am Ulnaris, dicht oberhalb und hinter dem Epicondylus int. 1½ ccm wurde 4 cm oberhalb des Handgelenkes injiciert. Man sucht sich die Stelle zwischen Muscul. palmaris longus und dem Flexor carpi radialis, injiciert subkutan, geht dann durch die Fascie hindurch und injiciert gegen den Radius die Nadel richtend.

Injektion von 1½ ccm oberhalb des Proc. styl. radii im queren Bogen, um die Leitung im Nerv. Radialis aufzuheben.

Anästhesie nach 25 Minuten. Dauer 1 Stunde. Entfernung der Nadel. Nach 4 Stunden etwas Schmerzen im Wundgebiet, die 8 Stunden anhalten.

R. C., 43 Jahre, Arbeiter. Ganglion unter und hinter dem Malleolus externus des linken Fusses im Anschluss an ein Trauma seit 3 Tagen.

Injektion von 5 ccm 1% Cocainlösung mit Adrenalin oberhalb des Tumors an der Crista lateralis der Fibula bis zur Achillessehne. Anästhesie nach 20 Minuten, dauerte 1 Stunde 15 Min.

Operation (Exstirpation) nach 35 Minuten. In den tiefsten Partien war noch geringe Sensibilität.

In anderen Fällen wurde nach 10—15 Minuten Konstriktion angelegt.

Operiert wurden nach dieser Methode mit 1% Lösung 10 Fälle; (Fälle in denen ½% Lösung injiciert wurde, sind in Klammern angeführt).

2 (4) mal Corpus al.
4 (1) mal Ganglion dorsi man.
— (4) mal Phlegmone.
1 (1) mal Vulnus scissum vol. man. und frontis.

2 (1) mal Sehnennaht.
— (1) mal Exarticulatio dig. III dextri wegen Kontraktur.
1 (—) mal Pan. ostale.
— (1) mal Phimosis.

Von diesen 23 Fällen der modifizierten regionären Anästhesie, der Leitungsanästhesie, war in 11 Fällen $^1/_2\%$ Lösung injiciert; davon waren 7 Fälle anästhetisch, 1 etwas schmerzhaft, 3 schmerzhaft, 11 Fälle mit 1% Lösung, alle 11 Fälle anästhetisch.

Als eine Abart der Leitungsanästhesie kann auch das von Hackenbruch angebene Verfahren, die circuläre Anästhesie, bezeichnet werden, wobei es sich auch um Leitungsunterbrechung von Nerven handelt.

Das subkutane Gewebe rings um den zu anästhesierenden Bezirk wird infiltriert, die Kanüle wird eingestochen und von dieser Stelle aus nach beiden Seiten hin vorgeschoben. Hackenbruch gebraucht Lösungen von $^1/_2\%$, davon 0,25 Cocain, 0,25 Eukain. Diese Lösung stellt er aus Tabletten her, die kurz vor dem Gebrauch aufgelöst werden. Der von ihm angewandte Aethylchloridstrahl, um den ersten Einstich unempfindlich zu machen, wurde an der hiesigen Chirurgischen Poliklinik nicht in Anwendung gebracht, auch ertragen die Patienten den Einstich ganz gut, wenn er mit spitzen Kanülen ausgeführt wird. Diese Methode wurde bei uns hauptsächlich zur Exstirpation kleiner Tumoren, Fibromen, Atheromen, Ganglien etc. gebraucht; dabei wurden meist $0{,}2\%$ oder $0{,}5\%$ Cocainlösung benutzt unter Zusatz von Adrenalin. Dafür einige Beispiele:

Henriette M., 72 Jahre, Schneidersfrau. Haselnussgrosser Tumor unterhalb des rechten Auges. Cancroid an der Stirn.

4 ccm Cocain $0{,}2\%$ mit Adrenalin (10 ccm + 15 Tropfen) wurden cirkulär subkutan um den Tumor injiciert in einem Umkreis von 3 cm. Nach 3 Minuten Wartezeit Exstirpation. Patientin giebt an, gar nichts gefühlt zu haben, keine sonstigen Störungen. Heilung p. p.

Emilie R., 36 Jahre, Maurersfrau. Bursitis praepatellaris.

Injektion von 20 ccm $^1/_2\%$ Cocain-Lösung mit

Adrenalin. (10 ccm + 15 Tr.) Injektion subkutan um die Bursa in einem Kreis von 10 cm. Durchmesser.

Nach 10 Minuten Anästhesie. In den tieferen Partien war beim Operieren hin und wieder noch geringe Empfindung. Die grössere Dosis wurde in diesem Falle angewandt, weil die Operation sofort angeschlossen wurde, und da doch immer durch die Blutung und durch den Schnitt an und für sich grosse Mengen Cocain herausgeschwemmt werden. Patientin zeigte keine Intoxikationserscheinungen, auch nicht nach der Operation.

Alice K., 25 Jahre, Dienstmädchen. Schleimbeutel an der Innenseite des Fussrandes auf dem Metatarsophalangealgelenk bei Halux valgus, auf der Höhe in eine Fistel ausmündend.

5 ccm 0,2 % Cocain (auf 10 ccm + 15 Tropfen Adrenalin) wurden im Kreise von 3 cm. Durchmesser um den Tumor subkutan injiciert. Exstirpation nach 2 Minuten schmerzlos und dabei geringe Blutung.

Mit 0,2 % Lösungen wurden ferner operiert nach dieser Methode 10 Atherome, 4 Furunkel, 5 mal Bursitis praepatellaris, Bursa subcutanea, Ganglion und Cyste.

1 mal Fibroma antibrachii
4 mal Epithelioma frontis (Probeexcisionen)
1 Melanosarcoma capitis.
1 Bubo inguinalis
1 Corpus al. im rechten Knie
1 Abscess auf dem Kopf
1 Lipom an der Schulter
1 Haemangioma nuchae.

Die zirkuläre Anästhesie wurde also in 27 Fällen angewandt; in 19 Fällen 0,2 % Lösungen, davon waren 17 anästhetisch, 2 schmerzhaft; in 8 Fällen mit 0,5 % Cocain, davon waren 6 anästhetisch, 2 etwas schmerzhaft.

Bei dieser Methode wirkt das Adrenalin genau so, wie es bei der regionären Anästhesie erwähnt ist, wie beide Methoden ja auch in vielen Punkten einander gleichen.

Während also in allen diesen angeführten Fällen Cocain mit Adrenalin angewandt wurden, muss noch über 15 Fälle, in denen Eukain-Adrenalin injiciert wurde, berichtet werden. Das Eukain hat von dem Cocain die Sterilisierbarkeit voraus, doch kann man, wie angegeben, Cocainpulverlösungen auch als steril betrachten. Das

Eukain ist nicht so giftig aber es wirkt auch viel schwächer wie das Cocain. Jedenfalls waren die Resultate an der hiesigen Poliklinik nicht so exakte, wie man sie mit dem Cocain erhält. Wenn die Versuchsreihe auch bedeutend kleiner ist, so ist von vornherein zu konstatieren, dass unter den 15 Fällen allein dreimal Kollaps eintrat, der, wenn auch nicht von langer Dauer, doch in einem Falle ziemlich heftig war. Die Gefässkontraktion ist mit Eukain bei weitem nicht so stark wie mit Cocain und Zusatz von Adrenalin. Dadurch ist eine schnellere Resorption und vielleicht eine raschere Giftwirkung möglich. Zum Beispiel sei ein Fall hier angeführt:

Emilie M., 18 Jahre, Packerin. Lymphadenitis axillaris abscedens. Injektion von 8 ccm $^1/_2$ % Eukain-Lösung unter Zusatz von Adrenalin (10 ccm + 15 Tropfen Adrenalin). Zirkuläre Injektion rings um den Abscess. Die Incision, die nach 3 Minuten gemacht wurde, war unempfindlich, aber in der Tiefe war noch Empfindung vorhanden. Patientin klagt über Schmerzen. Nach sieben Minuten trat plötzlich Zittern der Hände, dann klonische Krämpfe an Arm und Bein auf, die etwa $^1/_2$ Minute dauerten. Hinterher Klage über Kopfschmerzen, dann heitere Stimmung. Keine Nachwirkungen, keine Wundschmerzen. Auch in diesem Falle ist der Verdacht auf Hysterie begründet.

Ausser diesen drei Fällen trat noch in drei weiteren Fällen Kopfschmerzen während der Operation ein, dabei klagen die Patientinnen öfter über Brennen bei der Injektion. Das Operationsfeld ist bei weitem nicht so anämisch wie beim Cocain, die Blutung beim Operieren stärker, sodass das Operationsfeld meist nicht so klar ist wie beim Cocain. Einzelne Fälle seien hier wiedergegeben:

38jähr. Patient, Maschinenarbeiter. Pan. periostale digiti III dextri im Anschluss an eine Verletzung.

5 ccm 1 % Eukain mit Adrenalin wurden in der Mitte der I. Phalanx injiciert nach der bei der regionären Anästhesie angegebenen Methode. 10 Minuten wurde gewartet. Die tiefe Incision war schmerzlos. Nach 25 Minuten ist schon die Sensibilität wiedergekehrt, nach nach $^3/_4$ Stunden normal. Patient hat schon jetzt geringes Brennen in dem Finger, das noch 5—6 Stunden

andauerte. Schlaf in der folgenden Nacht gut. Heilungsverlauf normal.

Während in diesem Falle die Wirkung als gut zu bezeichnen war, blieb sie im folgenden Fall aus.

Martha K., 20 Jahre, Haushälterin. Corpus al. vol. man. dextr.

Die Nadel sitzt zwischen der Sehne des flexor dig. III und IV. Leitungsanästhesie wurde zunächst mit 1 % Eukain versucht (10 ccm Eukain B. + 15 Tropfen). Davon wurden 3 ccm auf den Medianus (5 cm oberhalb des Handgelenkes zwischen den Sehnen des flexor carp. rad. und palm. longus), 3 ccm auf den Ulnaris am Epicondylus internus verwandt. Nach 1/4 Stunde die Sensibilität namentlich im Ulnarisgebiet herabgesetzt, die Anämie um die Injektionsstellen ist kaum vorhanden. Nach 1/2 Stunde die Sensibilität vollkommen vorhanden, die Wirkung der Injektion war gering und schon fast vorüber. Dann wurden 2 ccm Cocain (1 %) mit Adrenalin zwischen den beiden Sehnen injiciert und zwar etwas höher, am Condylus internus 1 1/2 ccm. Nach 15 Minuten war die Sensibilität noch nicht verschwunden, wohl herabgesetzt. Jetzt wurde die Konstriktionsbinde angelegt und nach 3 Minuten war das ganze Ulnaris- und Medianusgebiet anästhetisch. Entfernung des Fremdkörpers. Nach 35 Minuten kehrte die Sensibilität zurück, nachdem die Binde gelöst war. Nach 40 Minuten konnte die Patientin noch nicht genau angeben, welcher Finger berührt war, nach fünfzig Minuten noch geringes taubes Gefühl im anästhetischen Gebiet. Keine Nachwirkungen vorhanden.

Die Fälle mit Leitungsanästhesie seien auch hier ebsonders aufgeführt.

Ernst K., 38 Jahre, Schuhmacher.

Phlegmone der linken Hand im Anschluss an Hundebiss vor 5 Tagen. Schwellung und Rötung an der radialen Seite der Hand, im Radialis- und Medianusgebiet. Injektion von 3 1/2 ccm 1/2 % Eukain B.-Lösung über dem proc. styloid. radii und 2 ccm auf dem Medianus in früher angegebener Weise. Nach 10 Minuten klagte Patient über Kopfschmerzen. Die Inzision war noch schmerzhaft, wenn auch die Sensibilität bedeutend herabgesetzt war. Keine Wundschmerzen. Heilungsverlauf normal.

Wilhelmine K., 47 Jahre, Arbeitersfrau.

Corpus al. indicis dextri in der Gegend des Metacarpophalangealgelenkes.

Injektion von 5 ccm Eukain (1%) am Medianus (1 ccm + 15 Tropfen Adrenalin), 3 ccm am Radialis.

Da nach 15 Minuten keine Anästhesie eingetreten, Konstriktion am Oberarm. Dann verlief die Operation im ganzen schmerzlos. Nach Lösung der Binde zum Zwecke der Blutstillung Unterbindungen, dann Nähte; diese sind schon etwas schmerzhaft. Nach 35 Minuten, vom Zeitpunkt der Injektion an gerechnet, war die Sensibilität schon voll wieder vorhanden. Die Anämie war ganz gering.

Operiert wurde unter Eukainanästhesie nach den verschiedenen Methoden:

5 mal Corpus al.,
5 mal Panaritien und Phlegmone,
2 mal Unguis incarnatus,
1 Atherom,
1 Lymphadenitis axillaris.

Die Resultate bei der Eukainanästhesie waren im ganzen nicht so gut zu bezeichnen wie mit dem Cocain.

Von den vorstehenden 14 Fällen waren mit 1%igen Eukain-Adrenalinlösungen 4 anästhetisch, 4 mit geringer Empfindung, 1 schmerzhaft. Von den mit ½%igen Lösungen behandelten Fällen war 1 anästhetisch, 3 mit geringer Empfindung, 1 schmerzhaft.

Jedenfalls ist die Wirkung des Cocains mit Adrenalin zusammen eine viel stärkere und promptere. Auch die Nebenerscheinungen, wie Anämie, geringere Blutung, rascherer Eintritt der Anästhesie, und die dadurch bedingte Zeitersparnis, die geringeren Allgemeinerscheinungen, die bei der Anwendung von Cocain eintreten, liessen über das Cocain ein viel günstigeres Urteil fällen, wie über das Eukain, wenn es zusammen mit Adrenalin verwandt wird.

Im Ganzen sind hier 151 Fälle angeführt, in welchen das Adrenalin mit Cocain oder Eukain angewandt wurde. Davon waren 109 Fälle anästhetisch, 24 Fälle wesentlich schmerzlos, doch mit geringer Empfindlichkeit, 18 Fälle schmerzhaft. Unter die schmerzhaften Fälle sind alle die Fälle von Punktionen an Gelenken etc. gerechnet, ferner jene zweifelhaften Fälle, in denen nicht zu konstatieren

war, ob wirklich Schmerzen vorhanden waren. Zählt man auch diese Fälle ab, die mehr wegen der Aengstlichkeit der Patienten für die Allgemeinnarkose sich eignen, dann stellt sich die Statistik wesentlich besser. Auch von Schleich wird in solchen Fällen geraten, zur Vornahme von Operationen eher einmal die Allgemeinnarkose anzuwenden, als in jedem Falle eine lokale Anästhesie durchsetzen zu wollen.

Im allgemeinen kann man aber annehmen, dass auch bei Operationen, wie Inzisionen von Phlegmonen, Panaritien, Extraktion von eingewachsenen Nägeln etc., die zu den schmerzhaftesten der poliklinischen Praxis gehören, es möglich ist, mit vollkommener Sicherheit eine Anästhesie mit einer Cocainlösung unter Zusatz von Adrenalin zu erzeugen, die ohne einen Nebennierenextraktzusatz und ohne andere Hilfsmittel nicht so vollendet sein würde. Die Brauchbarkeit des Adrenalin-Cocain ist für alle Methoden erwiesen. Die Reclussche Methode kam nicht in Anwendung, weil von ihm nur 1% Lösungen angewandt werden, die zwar mit Adrenalinzusatz eine noch stärkere Fernwirkung haben und die indirekte Infiltrationsanästhesie noch brauchbarer machen würden. Man kann auch hier bei Zusatz von Adrenalin mit schwächeren Lösungen arbeiten. Einzelne Fälle, die eine schichtweise Infiltration betrafen, sind mit unter der Infiltrationsanästhesie aufgeführt.

Die Brauchbarkeit des Adrenalins für die Medullaranästhesie wäre noch zu erproben. Da bei dieser Methode die durch Cocain oder Eukain entstehenden Allgemeinerscheinungen, die heute noch im grossen Teil der Fälle bei der Applikation im Lumbalsack auftreten, hintr angehalten werden müssen, so kann vielleicht das Adrenalin hier grossen Vorteil bringen. Die erhöhte lokale Wirksamkeit würde auch eine Applikation von schwächeren Lösungen gestatten und dadurch würde eine verminderte Giftigkeit und weniger Nebenwirkungen zu erzielen sein. Ausserdem würde vielleicht ein rascheres Eintreten und eine promptere und dauerndere Wirkung möglich sein. Denn es sind Fälle von Reclus u. A. beschrieben, wo sich die Analgesie erst nach 1½ Stunden und länger zeigte; andere Fälle, wo sie schon wieder nach 11—30 Minuten verschwand, und wieder tritt sie

in 5—10% aller Fälle auch gar nicht ein. Wenn trotzdem Cocainvergiftungssymptome in diesen Fällen gesehen wurden, so muss man wohl Tuffier[1]) recht geben, wenn er die Ursache in der Hand des Chirurgen sucht. Trotzdem könnte durch Adrenalin-Cocain eine bessere lokale Wirkung und auch eine bessere Anästhesie zu erzielen sein, und wichtig würde es sein, wenn es dadurch gelänge, die bedenklichen Begleiterscheinungen und Folgezustände, die manchen Forscher veranlasst haben, die Methode wieder zu verlassen, zu verhindern oder wenigstens hintanzuhalten.

[1]) Presse medicale 1901.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Perthes für die Ueberweisung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.